DIE ENTSTEHUNG
DES
CARCINOMES

VON

Dr. HUGO RIBBERT
ORDENTLICHER PROFESSOR DER ALLGEMEINEN PATHOLOGIE
UND PATHOLOGISCHEN ANATOMIE
UND DIREKTOR DES PATHOLOGISCHEN INSTITUTES
DER UNIVERSITÄT BONN

ZWEITE UMGEARBEITETE UND VERMEHRTE AUFLAGE

VERLAG VON FRIEDRICH COHEN
BONN 1906

Verlag von Friedrich Cohen in Bonn

Hugo Ribbert

ABHANDLUNGEN

aus dem Gebiete der allgemeinen Pathologie und allgemeinen pathologischen Anatomie

Die Grundlagen der Krankheiten

1904 M. —.80

Die Bedeutung der Entzündung

1905 M. 1.20

„Zweckmäßigkeit" in der Pathologie

1906 M. 1.—

Zu beziehen durch alle Buchhandlungen des In- und Auslandes

22900316843

DIE ENTSTEHUNG
DES
CARCINOMES

VON

Dr. HUGO RIBBERT
ORDENTLICHER PROFESSOR DER ALLGEMEINEN PATHOLOGIE
UND PATHOLOGISCHEN ANATOMIE
UND DIREKTOR DES PATHOLOGISCHEN INSTITUTES
DER UNIVERSITÄT BONN

ZWEITE UMGEARBEITETE UND VERMEHRTE AUFLAGE

VERLAG VON FRIEDRICH COHEN
BONN 1906

CANCER, Aetiology and Pathogenesis,
Tracts: 20-cent.

GM 2632 (var)

308613.

WELLCOME HISTORICAL MEDICAL LIBRARY

WELLCOME INSTITUTE LIBRARY
Coll. welMOmec
Call No. pam
QZ200
1906
R48e

SPAMERSCHE BUCHDRUCKEREI IN LEIPZIG-R.

Die Frage nach der Entstehung des Carcinomes ist heute noch für die meisten Menschen identisch mit der Frage nach seinen parasitären Erregern. Weit über die ärztlichen Kreise hinaus bekundet das große Publikum nicht nur sein Interesse, sondern auch seine direkte Parteinahme für den infektiösen Charakter des Krebses. Es hat keine Ahnung davon, was das Carcinom anatomisch und genetisch ist, aber es lächelt ungläubig, wenn ihm Bedenken entgegegehalten werden und wenn man ihm gar sagt, der Krebs sei nicht parasitärer Natur. Es ist überzeugt, daß der Erreger eines Tages gefunden wird. Und nur dieser Überzeugung verdanken wir die Mittel, die zur Gründung der zahlreichen Gesellschaften für Krebsforschung und der Krebsinstitute zur Verfügung gestellt wurden. Denn in erster Linie war die Ansicht maßgebend, daß diese Einrichtungen dazu da seien, den gewünschten Parasiten zu finden. Erst in zweiter Linie haben sich daran die Aufgaben angeschlossen, die Klinik der Krebskrankheit genauer kennen zu lernen, die Behandlung zu verbessern und womöglich zu durchgreifenden therapeutischen Resultaten zu gelangen. Aber diese anfänglich sekundären vielversprechenden Ziele werden in Zukunft

für die Gesellschaften und Institute allein in Betracht kommen. Sie lassen sich auch verfolgen ohne die Existenz eines Parasiten, der nicht gefunden werden kann, weil er nicht vorhanden ist.

Außer den Laien hängen auch noch viele Ärzte dem parasitären Gedanken nach. Auch sie sind meist über die Anatomie und Histologie des Carcinomes durchaus nicht genügend unterrichtet, oder wenn sie es sind, lassen sie ihr Wissen beiseite, erkennen ihm nur eine untergeordnete Bedeutung zu und vergessen es über dem Forschen nach Parasiten in dem voll ausgebildeten Krebs. Wie erfolglos das ist, sollte doch auch dem Arzte allmählich klar werden, nachdem nun über zwei Jahrzehnte mit beispiellosem Eifer und in einer auf kein anderes Gebiet jemals auch nur annähernd angewandten Ausdehnung gesucht und nichts gefunden worden ist.

Es ist gewiß, daß die parasitäre Theorie nicht so weite Verbreitung gefunden hätte, wenn man mit besseren anatomischen Kenntnissen an die Untersuchung gegangen wäre, wenn man insbesondere sich mehr an die durch mich und meine Schüler festgestellten und von anderen Seiten ergänzten Tatsachen des Wachstums und der Genese gehalten hätte, die allein die Grundlage bilden, auf der ein Verständnis des Carcinomes (wie aller Tumoren) möglich ist. Sie lassen sich allerdings nicht mit parasitären Anschauungen vereinigen, deren Vertreter offenbar der Meinung waren, daß die Tatsachen sich schon fügen würden, wenn nur erst die Parasiten gefunden wären.

Eine nicht ausreichende Rücksichtnahme auf das Wachstum und die Histogenese des Carcinomes findet

sich auch bei einer anderenweit verbreiteten Richtung, die von Parasiten nur zögernd spricht, oder sich mehr oder weniger entschieden ablehnend gegen sie verhält. Sie ist der Ansicht, daß die Krebszellen (durch Parasiten oder andere Einwirkungen) eigenartig modifizierte Epithelien seien, die deshalb die Fähigkeit besäßen, schrankenlos in den übrigen Körper hineinzuwachsen.

Es kann nicht oft genug betont werden, daß beide Theorien falsch sind. Deshalb sollen hier in der zweiten Auflage meiner Abhandlung die Gegengründe noch einmal, aber in präziserer Form und vielfach ergänzt zusammengestellt werden, und es sollen im Anschluß daran meine eigenen Anschauungen wiederum möglichst klar und scharf zur Darstellung gebracht werden.

1. Ist das Carcinom eine parasitäre Neubildung?

Als die Bakteriologie ihre früher ungeahnten Triumphe feierte, lag es nahe, auch außerhalb der Infektionskrankheiten parasitäre Lebewesen für die Entstehung pathologischer Vorgänge verantwortlich zu machen. So dachte man auch an die Geschwülste, weil sie einige Eigentümlichkeiten mit den infektiösen Prozessen gemeinsam haben. Ihre Beziehungen zueinander sind erstens gegeben durch die in beiden Fällen vorhandenen mehr oder weniger abgegrenzten knotenförmigen Neubildungen, zweitens durch das zerstörende Wachstum, das die Tumoren mit der Lepra, der Tuberkulose usw. teilen, drittens durch

die Art der Ausbreitung im übrigen Körper, die z. B. bei miliarer Carcinose und miliarer Tuberkulose äußerlich sehr ähnlich sein kann.

Aber, erstens, die Knotenbildung bedeutet in beiden Fällen etwas durchaus Verschiedenes. Die infektiösen Produkte bestehen immer wieder lediglich aus einem zellreichen, jugendlichen Bindegewebe, dem Granulationsgewebe, die Tumoren dagegen haben jeder für sich einen eigenartigen, durch bestimmte Zellen und deren charakteristische Anordnung gekennzeichneten Bau.

Und, zweitens, auch das zerstörende Wachstum bietet außer einer gewissen, manchmal erheblichen makroskopischen Ähnlichkeit keine innere Übereinstimmung. Bei den infektiösen Prozessen gerät am Rande immer neues Bindegewebe in entzündliche Wucherung, während es vom Zentrum aus unter der Einwirkung der Parasiten andauernd zerfällt, bei den Tumoren dagegen dringen die charakteristischen Zellelemente in die angrenzenden Gewebe vor, vermehren sich hier fortschreitend und richten so alle auf diese Weise ergriffenen Teile zugrunde, während die alten Geschwulstabschnitte nekrotisch zu werden pflegen. In dieser Art des Tumorenwachstums liegt ein schwerwiegender Einwand gegen die parasitäre Theorie. Die Geschwülste wachsen, alle ohne Ausnahme immer nur aus sich heraus, ihre eigenen zelligen Bestandteile dringen in die Umgebung vor, von einer Parasitenwirkung ist nichts wahrzunehmen. Und doch sollte man erwarten, daß die vorausgesetzten Lebewesen, wenn sie die Tumorentwicklung veranlaßten,

nun auch ebenso wie die Bakterien bei infektiösen Prozessen das anstoßende Bindegewebe zur entzündlichen Proliferation bringen, die angrenzenden Zellen, zum mindesten die gleichartigen, in eine sich an der Neubildung beteiligende Wucherung versetzen würden.

Nun hat freilich Feinberg für das Carcinom gemeint, daß der von mir betonte Wachstumsmodus nicht gegen Parasiten spräche. Man müsse ohnehin voraussetzen, daß es sich bei den Geschwülsten um ganz eigenartige Mikroorganismen handele, die ausschließlich in engster Beziehung zu den bereits vorhandenen Zellen wüchsen, sich von ihnen nicht trennten, sie zu immer erneuter Teilung und Einwucherung in die Nachbarschaft anreizten, ohne selbst über die Grenzen des Tumors hinaus in neue, bis dahin normale Epithelien einzudringen. Bei dieser Auffassung Feinbergs würde der von mir dargelegte Wachstumsmodus des Carcinoms der parasitären Theorie nicht direkt widersprechen, aber er liefert natürlich auch keine Stütze für sie. Nur die Ausbreitung des Krebses durch Beteiligung immer neuer angrenzender Epithelien würde der infektiösen Natur der Neubildung eine Grundlage geben.

Die dritte Beziehung aber zwischen infektiösen Wucherungen und Tumoren, die ähnliche Art der Ausbreitung im übrigen Körper beweist ebenfalls nichts für den parasitären Charakter der Geschwülste. Sie beruht bei den Infektionskrankheiten darauf, daß die Bakterien sich in anderen Körperteilen festsetzen, vermehren und so neue Granulationswucherungen aus den hier befindlichen Elementen erzeugen, bei den Geschwülsten aber darauf, daß deren charakteristische Zellen durch den Kreislauf verschleppt werden, sich hier und dort festsetzen und durch ihre eigene Vermehrung neue Knoten bilden. Würde es sich um Parasiten handeln, so sollte man

auch hier voraussetzen, daß sie die Epithelien der Organe, in denen sie sich festsetzen, zur Tumorwucherung brächten. Das ist aber niemals der Fall.

Feinberg wird nun freilich auch hier wieder seine Auffassung vertreten, und er könnte das um so mehr, als es sich in den Zellen der metastatisch ergriffenen Organe gewöhnlich um andersartige Epithelien handelt, als die waren, von denen das primäre Carcinom ausging. Aber selbstverständlich fiele bei seiner Auffassung auch hier der Anhalt für die parasitäre Theorie fort, der in der Beteiligung der Organepithelien an der Metastasenbildung gegeben sein würde.

So viel also lehren die bisherigen Erörterungen, daß aus den beiderseitigen Wachstumsverhältnissen keine Gründe für, wohl aber sehr ernste Bedenken gegen die parasitäre Theorie der Geschwülste zu entnehmen sind und daß diese letztere nur unter der Voraussetzung aufrecht erhalten werden kann, daß es sich um besondere, sonst nicht beobachtete parasitäre Lebewesen handeln müsse.

An ihnen aber halten nun in der Tat noch viele fest, weil sie meinen, daß Zellen unseres Körpers für sich allein niemals zu einer dauernden Tumorwucherung fähig seien. Aber wenn man nun fragt, wie denn die Parasiten es fertig bringen sollten, jene Zellproliferation hervorzurufen, so macht man die Erfahrung, daß es dafür überhaupt keine Erklärung gibt und daß man sich auch nicht ernstlich bemüht hat, eine zu finden. Man hält eine solche Wirkung der in die Zellen eingedrungenen Lebewesen für selbstverständlich. Aber sie ist es so wenig, daß im Gegenteil das Verständnis der Zellproliferation nicht nur nicht erleichtert, sondern wesentlich erschwert wird.

Wie soll denn der Parasit es anfangen, um die Zelle zur Teilung und dann zum Eindringen in andere Gewebe zu veranlassen? Soll er sie so lange reizen, oder sagen wir drastischer und prägnanter, ärgern, bis sie der langdauernden Mißhandlung überdrüssig wird und nun den Entschluß faßt, sich ihr durch ein Fortwandern zu entziehen? Das ist doch eine unmögliche Deutung, aber ich sehe nicht ein, wie man eine andere finden könnte.

Wir kennen in der übrigen Pathologie, ja in der ganzen Biologie nichts Analoges. Wenn wir aber einen uns unverständlichen Vorgang deuten wollen, so müssen wir von Bekanntem ausgehen. Tun wir das nicht, so „erklären" wir Unbekanntes aus Unbekanntem und damit ist nichts gewonnen. Man kann dann nur noch sagen, wir verzichten auf eine Erklärung, halten aber die Parasitentheorie trotzdem aus anderweitigen Gründen für richtig. Aber wir müssen doch noch einen Augenblick bei der Frage der Parasitenwirkung stehen bleiben. Wenn irgend welche Lebewesen in das Epithel oder gar in einzelne Zellen eindringen, so kann das für diese niemals vorteilhaft sein, es kann niemals die Veranlassung zu progressiven Vorgängen werden, wie sie doch in der lebhaften Vermehrung innerhalb der Tumoren gegeben sind. Ein Parasit bedeutet unter allen Umständen einen Schaden für die Wirtszellen, deren normales Leben notwendig durch ihn gestört werden muß. Die Auseinanderdrängung des Protoplasmas, die Entnahme von Nährstoffen aus dem Zellleibe muß, auch wenn die Zellbestandteile selbst nicht direkt angegriffen

würden, so wirken, daß die Teilungsfähigkeit herabgesetzt wird.

Nun hat man merkwürdigerweise wohl eingewendet, daß doch die Bildung des Granulationsgewebes unter der Einwirkung der Parasiten erfolge. Aber der Zusammenhang ist ein ganz anderer. Unter dem direkten Einfluß der Bakterien gehen die Zellen zugrunde und die spätere Wucherung ist teils eine regenerative, teils und vor allem durch die dauernde Hyperämie, durch Saftspaltenerweiterung und durch Zellwanderung ausgelöst (s. meine Abhandlung „Die Bedeutung der Entzündung"). Sie erfolgt nicht durch den direkten Reiz der Parasiten.

Auch auf die durch Coccidien veranlaßten Gallengangsveränderungen der Kaninchenleber hat man hingewiesen. Aber auch hier handelt es sich um eine auf die gleiche Weise ausgelöste entzündliche Neubildung des Bindegewebes, über dem das Epithel lediglich einen der größeren Fläche sich anpassenden Überzug bildet. Die Coccidien haben keinerlei spezifische Wirkung.

Nun zieht man aber die Erscheinung der Symbiose heran. Bei niederen Tieren und Pflanzen kommt es bekanntlich nicht selten vor, daß zwei verschiedene, sogar weit auseinander stehende Spezies in enger Gemeinschaft miteinander, ja sogar die eine in der anderen leben. Und nun hält man es für erlaubt, diese Symbiose auch bei den Tumorparasiten einerseits und den Tumorzellen andererseits vorauszusetzen. Aber dazu fehlt jede Berechtigung. Die echte Symbiose ist phylogenetisch erworben. Zwei verschiedene Spezies haben sich einander angepaßt und ergänzen einander. Sie sind sich gegenseitig von Nutzen. Wie sollte aber etwas ähnliches der Fall sein können, wenn Zellen unseres Organismus von Parasiten befallen werden, die doch im ganzen nur ausnahmsweise, nur gelegentlich in sie eindringen?

Aber selbst wenn man das für möglich halten wollte, so böte doch die echte Symbiose keine Analogie zu den Wachstumsvorgängen der Tumoren. Niemals sehen wir, daß der Körper des Wirtes durch das in ihm vorhandene andere Lebewesen zu progressiven Veränderungen gebracht würde, daß er sich über das ihm physiologisch zukommende Maß vermehrte und gar dadurch anderen Organismen gefährlich würde. Und doch nimmt man das bei den Geschwülsten unbedenklich an. Auch hier verwendet man also eine ad hoc konstruierte „Erklärung".

Aber wenn man nun trotzdem noch an der Vorstellung der Symbiose oder auch an anderweitiger spezifischer Wirkung der Parasiten festhalten will, wieviel Arten von Erregern müßte man dann annehmen? Nun, genau so viele, wie es Arten von Tumoren gibt, ja noch mehr, denn auch die einzelnen Unterarten der Sarkome, der Carcinome usw. müßte man mit besonderen Parasiten versehen. Es könnte ja unmöglich nur eine Spezies sein. Denn es wäre undenkbar, daß sie, von außen eindringend, nun in dem einen Falle nur in Epithelien, im anderen nur in Bindegewebezellen, oder nur in Periostzellen, oder nur in Lymphocyten, oder nur in Chromatophoren, oder nur in Knorpelzellen usw. gelangte und die benachbarten andersartigen Zellen frei ließe. Es wäre ebenso unmöglich, daß die Parasiten eines Zylinderzellenkrebses, eines Mammacarcinomes nicht auch, was aber niemals geschieht, das Plattenepithel, an das sie herangewachsen, infizieren sollten, oder doch wenigstens das gleichartige anstoßende Epithel. Auch das geschieht nie, denn alle Tumoren wachsen nur aus sich heraus.

Eine außerordentliche Zahl verschiedener Tumorparasiten müßte also notwendig angenommen werden, und daß darin eine völlig unüberwindliche Schwierigkeit liegt, sollte doch jedem Anhänger der Parasitenlehre klar sein.

Indessen wird trotz aller solcher Einwendungen die Parasitentheorie von manchen Seiten festgehalten. Man gibt zwar die Deutung des Einflusses der vorausgesetzten Lebewesen preis, aber man glaubt nun darauf hinweisen zu können, daß auch die selbständige Wucherung von Zellen ohne Mitwirkung von Parasiten ohne Analogie sei, daß also bei einem Verzicht auf sie die schrankenlose Wachstumsfähigkeit den Epithelien usw. ebenfalls ad hoc beigelegt werde. Aber das trifft nicht zu. Wir kennen unzweifelhaft Tumoren, bei denen ein Vorhandensein von Mikroorganismen auszuschließen ist. Bei dem Chorionepitheliom hat bisher noch niemand den Versuch gemacht, Parasiten zu verwerten. Es handelt sich um eine Wucherung embryonaler Epithelien, die unter günstigen Bedingungen dauernd zu proliferieren fähig sind. Und ebenso ist es bei den Embryomen und ähnlichen Geschwülsten, die durch eine der normalen Embryogenese entsprechende Entwicklung aus eiähnlichen Zellen entstehen und nicht selten in einzelnen oder mehreren Zellarten eine maligne Wucherung zeigen. Auch die im Bulbus aus Entwicklungsstörungen der Retina hervorgehenden Gliome gehören hierher.

Wir wissen aber ferner, daß auch bei nicht bakteriellen Entzündungen und regenerativen Prozessen eine außerordentlich lebhafte Proliferation stattfindet,

die zum mindesten zeigt, daß auch die normalen Zellen bereits einer ausgedehnten Wucherung fähig sind. Und es hat durchaus kein Bedenken, anzunehmen, daß nur besondere Umstände vorhanden zu sein brauchen, um die normale Vermehrungsfähigkeit in die Bahnen der Tumorbildung zu leiten. Also innerhalb und außerhalb der Geschwulstlehre gibt es Analogien für ein von Parasiten unabhängiges Wachstum.

Aber nun fährt man das schwere Geschütz auf. Alle theoretischen Überlegungen und Einwände, so sagt man, sind ohne Bedeutung gegenüber der Tatsache, daß wir imstande sind, die Parasiten unter dem Mikroskope nachzuweisen. Wäre das richtig und ließe sich zeigen, daß die aufgefundenen Organismen einen wesentlichen Bestandteil des Carcinomes usw. ausmachten, dann wäre allerdings der Widerspruch gegen die parasitäre Ätiologie kaum aufrecht zu erhalten.

Aber es ist nicht richtig.

Man findet freilich in Carcinomen allerlei eigenartige, auf den ersten Blick schwer zu deutende Gebilde, Einschlüsse, die den oft geäußerten Gedanken an fremde Lebewesen begreiflich erscheinen lassen, deren parasitäre Natur aber nicht nachgewiesen werden konnte.

Die Literatur über diese Dinge ist außerordentlich angewachsen. Seit nunmehr etwa sechzehn Jahren werden ohne Unterlaß immer wieder dieselben Dinge aufs neue beschrieben. Allerdings waren die folgenden Beobachter meist der Meinung, daß sie etwas von ihren Vorgängern Abweichendes gefunden

hätten. Das kam in der Hauptsache daher, daß sie neue Konservierungs- und Färbemethoden anwandten, die das äußere Aussehen der Gebilde mehr oder weniger modifizierten. Aber man braucht nur einen Blick auf die älteren und neueren Abbildungen zu werfen und z. B. die Figuren meiner Abhandlung in der Deutschen med. Wochenschr. 1891, in der ich als einer der ersten eine Erklärung der Einschlüsse gab und mich gegen ihre parasitäre Natur aussprach, mit denen der Arbeiten v. Leydens in der Zeitschrift für Krebsforschung Bd. I zu vergleichen, um einzusehen, daß es sich stets um genau dieselben Befunde handelt. v. Leyden hat nur dadurch wieder die Aufmerksamkeit stärker auf sie gelenkt, daß er den Einschlüssen die neue Bezeichnung „vogelaugenähnlich" beilegte.

Das morphologische Aussehen der fraglichen Gebilde ist durch die zahllosen Abbildungen so allgemein bekannt geworden, daß eine eingehende Schilderung sich erübrigt. Ich erinnere daher nur daran, daß man es in den meisten Fällen mit Vakuolen im Protoplasma der Krebszellen zu tun hat, in denen kleinere oder größere, das Lumen nur zum Teil einnehmende runde, hyaline, sich in besonderer Weise färbende Einschlüsse vorhanden sind. Diese tragen aber manchmal, statt homogen zu sein, mehr oder weniger deutlich die Eigentümlichkeiten von Zellen an sich. Dann nehmen sie einen größeren Teil der Vakuole ein. Und nun gibt es andererseits Fälle, in denen sie als wohlausgeprägte Zellen von etwas wechselndem Aussehen ringsum, aber in deutlicher Grenze an das Protoplasma der Epithelien anstoßen. Jene Vakuolen

liegen besonders gern gruppenweise und fallen dann um so mehr ins Auge.

Das sind die gewöhnlichen Befunde. Andere Dinge hat Schüller beschrieben. Aber sie halten einer kritischen Betrachtung noch weniger Stand. Sie haben nur zum Teil etwas mit jenen Einschlüssen zu tun. Es handelt sich um verschiedenartig metamorphosierte (hyaline oder verhornte) Epithelien, um einzelne und zu Konglomeraten vereinigte Blutpigmentkörner, um Mastzellen und in das Epithel eingewanderte Zellen und andere schwer definierbare Gebilde. Schüller glaubt allerdings als vor allem charakteristisch „Kapseln" gefunden zu haben, die „Sporen" und „junge Organismen" einschließen sollen. Aber gerade sie sind eben durch ihre braune und goldgelbe Farbe höchst verdächtig und es fehlt jeder Beweis, daß sie wirklich die ihnen zugeschriebene Bedeutung haben. Man braucht nicht so weit zu gehen, daß man alle diese Dinge für Verunreinigungen (Korkzellen) hält, aber man sieht doch auf den ersten Blick, daß es sich nicht um typische Gebilde handelt.

Jüngst hat Deetjen (Zeitschr. für Krebsforschung Bd. IV) auseinandergesetzt, daß er die gleichen von Schüller ausdrücklich als seine „Parasiten" anerkannten Gebilde durch aseptische Aufbewahrung von Krebsgewebe aber auch anderer gutartiger Wucherungen erhalten hat, daß es also künstlich erzeugte Produkte eiweißartiger, aber noch nicht genauer zu definierender Natur sind. Sie nehmen mit der Dauer der Aufbewahrung an Menge zu und entsprechen so den „Kulturen", die Schüller von seinen Parasiten erhalten zu haben glaubt.

Jene intravakuolären, bzw. intraprotoplasmatischen Körper und Zellen wurden nun verschieden gedeutet. Die einen faßten sie als Sproßpilze auf, aber dagegen spricht ihre Morphologie, vor allem, soweit es sich um deutliche Zellen handelt. Nun ist allerdings Sanfelice deshalb mit Entschiedenheit für diese Erklärung eingetreten, weil er nach Einverleibung von Sproßpilzen bei Tieren in einzelnen Fällen Tumoren hat auftreten sehen. Was diese Beobachtung aber verdächtig machte, war der Umstand, daß er jene Pilze nicht etwa aus echten Neubildungen, sondern aus der Luft gewonnen hatte. Neuerdings freilich gibt er an, auch aus einer Geschwulst eines Hundes Blastomyceten erhalten und mit ihnen in einem Falle eine maligne Neubildung erzeugt zu haben. Außer Sanfelice hat aber bisher noch niemand über positive Ergebnisse berichten können, obgleich Experimente in sehr großer Zahl angestellt wurden. In allen solchen Versuchen entstanden lediglich entzündliche Prozesse, mehr oder weniger knotenförmige Granulationswucherungen, niemals Geschwülste.

Von den meisten Seiten werden die fraglichen Gebilde zu den Protozoen gerechnet. Mit ihrem zelligen Charakter vertrüge sich das besser, aber der Beweis konnte nicht erbracht werden. Die äußeren Formverhältnisse, die einerseits an vollentwickelte Individuen, andererseits an Sporen haben denken lassen, reichen zur Begründung nicht aus. Feinberg meinte freilich, eine aus morphologischen und tinktoriellen Verhältnissen abgeleitete durchgreifende Übereinstimmung zwischen Protozoen und den eingeschlos-

senen Zellen gefunden zu haben. Beiderseits sollte im Protoplasma kein Kern, sondern nur ein sich identisch tingierender Kernpunkt vorhanden sein. Aber bei den intravakuolären Gebilden hat das hyaline Körperchen, wie wir sogleich noch betonen werden, die Bedeutung eines hyalin geschrumpften Kernes.

Meine eigene Ansicht und die vieler anderer Histologen, die sich bisher zu der Frage äußerten, geht also dahin, daß jeder Beweis für die parasitäre Natur der Einschlüsse fehlt und daß diese daher auf andere Weise, und zwar als Degenerationsprodukte gedeutet werden müssen. Das habe ich schon in meiner oben zitierten Abhandlung dargelegt, und was seitdem von anderer Seite vorgebracht wurde, hat meine damaligen Ausführungen, denen einige entsprechende Angaben von Klebs, Hansemann und auch schon Befunde von Virchow vorausgegangen waren, nur ergänzt und in dieser oder jener Richtung vervollständigt. Den größten Anteil an der Erzeugung der intravakuolären Gebilde haben Zellen, die in das Protoplasma der Epithelien eingeschlossen wurden. Es handelt sich dabei ebenfalls, und zwar hauptsächlich, um Epithelien oder um andersartige Elemente, z. B. Leukocyten. Die umschlossenen Zellen erleiden Veränderungen, sie werden kleiner, ziehen sich also von dem umgebenden Protoplasma zurück, nehmen eine homogene Beschaffenheit an, während auch der Kern kleiner und hyaliner wird und schließlich das von Feinberg als Kernpunkt angesprochene Gebilde darstellt. Durch Verschmelzung von Kern und Protoplasma oder durch Zerfall des letzteren und Übrig-

bleiben des ersteren entstehen die homogenen, intravakuolären Körperchen. Das alles läßt sich z. B. in Mammacarcinomen aufs deutlichste verfolgen (s. meine Geschwulstlehre, Fig. 422, 423). Die gruppenweise liegenden Alveolen gehen entweder aus mehreren eingeschlossenen Zellen hervor, oder sie entstehen aus Bruchstücken von solchen oder von zerfallenden Kernen.

Diese Genese aus in das Protoplasma aufgenommenen Zellen hat neuerdings unter Aschoffs Leitung Spirlas experimentell zu begründen vermocht. Er sah nach Einbringung verschiedener Substanzen in die Bauchhöhle im Protoplasma großer Zellen aus aufgenommenen Leukocyten Dinge hervorgehen, die jenen Einschlüssen entsprachen.

Erwähnt sei ferner eine Arbeit von Apolant und Embden, welche die vogelaugenähnlichen Bildungen aus hydropisch quellenden Kernen ableiten, deren Nukleolus jenes hyaline Körperchen darstellt, und von Nößke, der die multiplen Vakuolen aus umschriebenen Aufquellungen des Zellleibes mit Gerinnungen in den Hohlräumen zu erklären sucht.

Auch in zahlreichen anderen Mitteilungen werden die Einschlüsse als Produkte regressiver Prozesse aufgefaßt. Sie lassen sich in der Tat auf diese Weise so völlig genügend verständlich machen, daß keine Veranlassung vorliegt, an ihrer parasitären Natur festzuhalten. Aber auch wenn von keiner Seite mehr die parasitäre Natur der Einschlüsse in den Carcinomen aufrecht erhalten würde, so wäre trotzdem und trotz aller anderen oben hervorgehobenen Bedenken die Parasitentheorie noch nicht beseitigt.

Denn nun kommt man mit der Behauptung, daß im klinischen Verhalten und im Auftreten des Carcinomes vieles in die Erscheinung trete, was sich nur unter der Annahme spezifischer Erreger deuten lasse.

So weist man erstens auf die Möglichkeit einer kontagiösen Übertragung hin. Man meint z. B., daß der eine Gatte den anderen infizieren und daß der Krebs durch Ansteckung vom Tier auf den Menschen übertragen werden könne. Aber was hier angeführt wird, hat so wenig Wert, daß man nicht begreift, wie es in wissenschaftlichen Erörterungen eine Stelle finden konnte.

In dem Bericht über die vom Komitee für Krebsforschung erhobene Sammelforschung (1902) ist auch auf solche Mitteilungen Bezug genommen worden. Freilich werden sie auch dort als nicht verwertbar angesehen, aber doch immerhin abgedruckt. Was man dort findet, ist also doch sicherlich unter allen solchen phantastischen Berichten das, was am meisten Beachtung verdienen soll. Und da wird angegeben, daß ein Mann einen Lippenkrebs bekommen haben könnte, weil er häufig liegengebliebene Zigarren weitergeraucht habe, daß Übertragungen durch Benutzung desselben Abortes vorgekommen seien, daß eine Frau ihren Mammakrebs von dem vor einigen Jahren erfolgten Biß eines an Nierenkrebs erkrankten Hundes ableitete usw.!

Solchen Angaben gegenüber verfährt Frief in seinen Untersuchungen über die von 1876 bis 1900 in Breslau vorgekommenen Todesfälle (Klinisches Jahrbuch XII) durchaus objektiv. Er vertritt die Mei-

nung, daß bei den Doppelerkrankungen von Eheleuten lediglich die gemeinsame schädliche Einwirkung auf beide Gatten, nicht aber eine direkte Übertragung zum Ausdruck komme. Dazu reiche ja schon in den zahlreichen Fällen, in denen die Eheleute gleichzeitig oder kurz nacheinander erkranken, die Zeit nicht hin. Frief denkt nun freilich trotzdem an Parasiten, die entweder direkt oder dadurch indirekt krebserzeugend wirken sollen, daß sie auf dem durch äußere Schädlichkeiten gemeinsam disponierten Körper der Gatten zur Ansiedelung gelangten. Aber wenn wir denn nun schon einmal Parasiten annehmen wollten, dann wäre doch auch gegen die Vorstellung einer direkten Übertragung von einer Person auf eine andere nichts einzuwenden.

Nicht mehr Beachtung als die Behauptung jener Überimpfungen verdienen als Grundlagen für die parasitäre Theorie die Angaben, daß von einem primären Carcinom der Haut oder einer Schleimhaut eine andere Stelle einer analogen Oberfläche infiziert worden sei.

Nur innerhalb der serösen Höhlen gibt es einen solchen Vorgang. So kann sich ein Krebs vom Magen auf das Ovarium oder auf das Mesenterium verbreiten. Und in gleichem Sinne sind die nicht häufigen Fälle von sogenanntem Impfcarcinom nach Operationen zu beurteilen. Aber gerade diese positiven Beobachtungen beweisen nichts. Denn bei ihnen handelt es sich allein um eine der Metastasierung analoge Erscheinung, d. h. um die Übertragung abgelöster Tumorzellen an die sekundär erkrankten Stellen.

Anders aber bei der Haut und bei den Schleimhäuten. Alle auf sie sich beziehenden Mitteilungen sind deshalb nicht brauchbar, weil sich nicht nachweisen läßt, daß beide Carcinome überhaupt etwas miteinander zu tun haben oder daß eine andere Deutung als die einer direkten Übertragung ausgeschlossen ist. Ich meine die Beobachtungen, aus denen z. B. entnommen wurde, daß ein Carcinom des Magens von einem primären der Lippe, eines des Darmes von einem Magencarcinom, ein Krebs der Haut von einem anderen primären Hautcarcinom abhängig sei. In allen solchen Fällen fehlt jeder Beweis für die Überimpfung. Es ist hier allein die Annahme berechtigt, daß es sich um zwei unabhängig voneinander entstandene Tumoren handelt. Wäre jene Überimpfung möglich, so müßte sie überall da häufig festzustellen sein, wo eine mit einem Carcinom versehene Fläche einer anderen gleichartigen gegenüberliegt. Aber wie äußerst selten sehen wir, daß sich an ein Carcinom der Unterlippe eines an der gegenüberliegenden Oberlippe anschließt! Und wenn wirklich einmal zwei Carcinome zweier Schleimhaut- oder Hautflächen einander gegenüberliegen, so ist das immer noch nicht im Sinne der Parasitenlehre zu verwerten. Denn auch dann liegt die Vorstellung näher, daß wir es mit zwei primären Tumoren zu tun haben. Vielleicht aber kann auch in Betracht kommen, daß auf dem Lymphgefäßwege Epithelien des ersten Tumors an die Stelle des zweiten gelangten.

Merkwürdigerweise hat man ferner auch die erfolgreichen Versuche eine Übertragung maligner Neubildungen von einem Tier auf ein anderes für die

parasitäre Auffassung ins Feld geführt. Seit Hanau die ersten sicheren Experimente an Ratten mitteilte, sind ihm viele, Morau, Jensen, Michaelis, gefolgt.

Die ausgedehntesten Untersuchungen aber sind von Ehrlich und Apolant sowie von Bashford an den so viel studierten Mäusetumoren angestellt worden. Ferner hat A. Sticker über ein Rundzellensarkom des Hundes berichtet, das sich mit manchen bemerkenswerten Einzelheiten auf immer neuen Tieren zum Anwachsen bringen ließ, und Ehrlich machte Experimente mit einem transplantablen Chondrom einer Maus. Wir brauchen für unsere Zwecke auf alle diese interessanten und wichtigen Versuche nicht einzugehen. Sie beweisen jedenfalls nichts für die parasitäre Theorie, wie es auch Ehrlich, Apolant, Sticker u. a. betont haben. Doch werden sie vielfach für die Parasitenlehre verwertet, und so muß hervorgehoben werden, daß in diesen gelungenen Versuchen doch nichts anderes als eine modifizierte Form einer Metastasierung vorliegt, nur nicht auf dasselbe, sondern auf ein anderes Individuum, aber, und das ist wichtig, immer nur auf ein anderes derselben Spezies. Schon dieser letztere Umstand hätte vor zu eiligen Schlüssen warnen sollen. Wären wirklich Parasiten maßgebend, so würde diese strenge Beschränkung des Tumorwachstums auf dieselbe Spezies auffallend sein. Denn es ließe sich doch kaum annehmen, daß jeder Tierart ein eigener carcinomerzeugender Mikroorganismus zukäme. Dagegen verträgt sich jene Regel der Übertragung sehr gut mit unseren sonstigen Kenntnissen. Auch normale Zellen lassen sich nur innerhalb der gleichen Tierspezies transplantieren.

Nun hat allerdings Dagonet jüngst angegeben, daß ihm die Übertragung eines menschlichen Carcinomes auf Ratten gelungen sei. Aber dies Resultat, das einzige, das bisher unter vielen Tausenden von Versuchen positiv ausgefallen sein würde, bedarf sehr der Bestätigung. Und auch wenn es zuträfe, würde es nicht notwendig für die Parasitenlehre sprechen. Man würde zunächst nur schließen dürfen, daß es gelegentlich auch möglich wäre, zellige Elemente von einer Spezies auf eine andere erfolgreich zu transplantieren.

Vielleicht könnte man nun noch auf das bedeutsame Ergebnis mancher Versuche Ehrlichs, Apolants und Stickers hinweisen, daß sich nämlich durch einmalige Überimpfungen von Tumoren eine gewisse Immunität gegen eine erneute Transplantation erzielen läßt und der Meinung sein, daß das auf die Gegenwart von Parasiten hindeute. Aber auch dies Resultat läßt sich ohne sie verstehen. Die Tumorelemente sind ja Zellen mit bestimmtem Stoffwechsel, dessen Produkte in ähnlicher Weise immunisierend wirken müssen wie die Toxine von Mikroorganismen.

So wenig nun die Transplantationsresultate geeignet sind, die parasitäre Theorie zu stützen, so wenig vermögen sie uns auch, so groß ihre sonstige Bedeutung ist, über die Genese der Geschwülste auszusagen. Das muß man sich gegenwärtig halten, damit man den Wert der Experimente nicht überschätzt. Für das Verständnis der Entstehung der Tumoren, insbesondere auch des Carcinomes, ist die Kenntnis der Histogenese die unumgänglich notwendige Grundlage. Die Transplantation arbeitet aber nur mit den bereits fertigen Tumoren.

Ich benutze die Gelegenheit, um kurz auf die von Ehrlich und Apolant beobachtete Sarkomentwicklung in transplantierten Mäusetumoren einzugehen. Schlagenhaufer (Centralbl. f. path. Anat. XVII. 10) hat es als wahrscheinlich angesehen, daß es sich ursprünglich um einen Mischtumor gehandelt habe, in dem schließlich das Sarkom die Überhand gewann. Ehrlich und Apolant betonen aber, daß diese Auffassung nicht zuträfe (ib. 13), meinen vielmehr, daß das Epithel in besonders disponierten Mäusen die Sarkomwucherung des Bindegewebes veranlaßt habe. Das halte ich nicht für richtig. Es gibt keinen Reiz, der auf direktem Wege durch Stimulierung des Protoplasmas die Zellen zur dauernden Teilung brächte. Es kann sich nur um folgendes handeln. Die Mäusetumoren stehen, wenigstens im Anfang, den Adenomen nahe. Zu diesen Tumoren gehört aber das Bindegewebe gleichberechtigt hinzu, wir nennen sie deshalb „fibroepitheliale Tumoren" (s. meine Geschwulstlehre). Das Bindegewebe wird nun immer mit übertragen und wächst mit, aber meist nicht als Sarkom, sondern in der ursprünglichen Form. Wenn aber schließlich einmal das Epithel aufhört zu wachsen und untergeht, wenn dann also das gegenseitige Abhängigkeitsverhältnis der beiden Bestandteile aufhört und die Bindesubstanz für sich selbständig wird, dann wird ihr Wachstum ausgelöst und so entsteht, da es sich um einen durch die Transplantation ausgeschalteten Keim handelt, ein Sarkom.

An zweiter Stelle seien die Beobachtungen erwähnt, die sich auf das gehäufte Vorkommen von Krebskranken in manchen Gegenden, in bestimmten Stadtvierteln und Straßen, in Dörfern und in einzelnen Häusern beziehen. Aber ob solche Angaben alle zuverlässig sind und ob in ihnen ein charakteristisches Verhalten der Krebserkrankungen zum Ausdruck kommt, bedarf noch eingehender Untersuchung. Frief konnte jedenfalls in Breslau keine Lokalisierung der Krebsfälle in bestimmten Stadtteilen feststellen. Er fand keine konstant bleibenden örtlichen Häufungen, für die man örtliche

Einflüsse als ursächlich beteiligt ansprechen könnte. Dagegen fiel auch ihm auf, daß die Carcinomerkrankungen in bestimmten Häusern besonders reichlich beobachtet wurden. Doch konnte er ein von Behla behauptetes Zusammentreffen mit dem Hausschwamm nicht konstatieren. In Häusern, in denen dieser Pilz festen Fuß gefaßt hatte, kam der Krebs nicht häufiger vor als in den übrigen.

Aber nehmen wir nun einmal an, daß die Krebshäuser eine regelmäßige Erscheinung darstellen oder auch, daß die übrigen Mitteilungen über lokale Häufungen auf mehr als auf bloßen Zufälligkeiten oder auf Täuschungen beruhten, so wäre doch daraus die parasitäre Ätiologie nicht mit Notwendigkeit abzuleiten. Denn da ja auch von denen, welche die parasitäre Genese ablehnen, irgend welchen ätiologischen Momenten eine Beteiligung an der Entstehung des Carcinomes zugeschrieben wird, so läßt sich in jenen Fällen ebensogut die vermehrte Einwirkung einer anderen Schädlichkeit als die von Mikroorganismen zur Erklärung heranziehen.

Wir kommen zu einem dritten Punkt. Es wird behauptet, daß der Krebs erblich sei und gefolgert, daß diese Erscheinung am besten unter der Voraussetzung einer parasitären Ätiologie verständlich sei. Aber die Grundlagen, von denen man ausgeht, sind auch hier, wie sich unter anderem aus dem schon erwähnten Bericht des Krebskomitees ergibt, unzureichend. Bei Angaben über familiäre, auf verschiedene Generationen sich erstreckende Krebserkrankungen fehlt es an ausreichender Begründung, daß wirklich jedesmal Krebs vorgelegen hat. Wie

will man denn mit der unbedingt erforderlichen Sicherheit nachweisen, daß die Eltern und Großeltern jetzt an Krebs leidender, also auch schon älterer Personon damals ein Carcinom gehabt haben? Je mehr man in der Aszendenz zurückgeht, um so unsicherer wird die Diagnose, und wenn man gar auf Kirchenbücher, Familienerinnerungen und ähnliche Aufzeichnungen rekurriert, so verliert man allen Boden unter den Füßen und gerät in Zeiten, in denen der Begriff des Krebses noch nicht feststand, oder sich noch nicht so weiter Anerkennung wie heute erfreute. Und wie lauten denn die gefundenen scheinbar positiven Zahlen? In jenem Komiteebericht wurden bei 9,0 der männlichen, bei 10,3 Prozent der weiblichen Krankheiten Angaben über Erblichkeit gemacht. Daß solche, noch dazu ihrem Werte nach höchst zweifelhaften Prozentsätze nichts beweisen, ist selbstverständlich. Das wird denn auch wohl allgemein zugegeben.

Aber man stützt sich nicht nur auf die nicht mit ausreichender Sicherheit zurückzuverfolgende Erblichkeit durch mehrere Generationen, sondern mit größerem Recht auf das gehäufte Auftreten des Krebses in einer Familie, auf die Erkrankung mehrerer Geschwister, deren Vater oder Mutter an Krebs gestorben war. In der Tat sind hier manche Fälle kaum anders zu deuten, als daß ein innerer Zusammenhang besteht. Nun mag man freilich annehmen wollen, daß es sich hier um die Entstehung der Krebse unter den in Familien gegebenen gleichen äußeren Verhältnissen handeln könnte. Aber damit wird man die Frage kaum erledigen. Man darf viel-

mehr annehmen, daß die in dem Körper der Familienmitglieder erblich vorhandenen Bedingungen, die man unter der Bezeichnung „Disposition" zusammenfassen kann, den Krebs bei mehreren Geschwistern auf irgend einen Anstoß hin entstehen lassen. Ich komme darauf noch einmal zurück (am Schluß von Abschnitt 2 a). Jedenfalls liegt in dem familiären Auftreten des Krebses kein Grund für die Annahme einer parasitären Ätiologie.

Die vierte Erscheinungsreihe betrifft die angebliche oder wirkliche Zunahme der Erkrankungen an Carcinom. Man verglich die früheren amtlichen Eintragungen der Todesursachen mit den heutigen und kam in zahlreichen Fällen zu dem Schluß, daß eine Vermehrung der Krebstodesfälle stattgefunden habe, und zwar manchmal in ganz außerordentlichem Maße. Aber man zog nicht immer ausreichend in Betracht, inwieweit bei solchen Berechnungen Täuschungen unterlaufen können, inwieweit insbesondere die in der Neuzeit immer besser werdende Diagnose eine Erklärung für die Steigerung der Krebstodesfälle abgeben könne. Und doch muß dieser Umstand ernstlich in Betracht gezogen werden. Die Diagnose Carcinom ist durchaus nicht immer leicht und war es früher noch weniger als jetzt, wo die Hilfsmittel auch bei inneren Erkrankungen so wesentlich besser und zahlreicher geworden sind. Auch die mehr und mehr sich steigernde Aufnahme von Patienten in Krankenhäusern sichert die Erkennung des Krebses, ebenso die häufiger vorgenommene Operation und nicht weniger die beträchtliche Zahl der Obduktionen.

Aus allen diesen Erleichterungen der Diagnose wird sicherlich eine scheinbare Zunahme der Krebstodesfälle resultieren können. Die Statistik muß daher mit ihnen rechnen. Und unter Berücksichtigung dieser Gesichtspunkte haben denn auch die Untersuchungen Friefs ergeben, daß in Breslau ein regelmäßiges stärkeres Ansteigen der Krebstodesfälle nicht bestanden hat und daß ein einmaliges Ansteigen im Jahre 1882 sich aus der damaligen Einführung der Leichenschau erklären läßt.

Aber man mag immerhin zugeben, daß die Erkrankungen an Krebs häufiger geworden seien. Denn da, wie v. Hansemann betont, die durchschnittliche Lebensdauer zugenommen hat und da deshalb mehr Menschen das Alter erreichen, in dem der Krebs aufzutreten pflegt, so würde schon daraus eine Vermehrung abgeleitet werden können. Auch mag man die Behauptungen älterer Ärzte, daß sie heute mehr Krebskranke zu sehen bekämen als in früheren Zeiten, nicht ohne weiteres als Täuschungen zurückweisen wollen, obgleich sicherlich auch hier die bessere Diagnose eine Rolle spielt und der subjektive Eindruck, dem die allein beweisende zahlenmäßige Feststellung fehlt, als wissenschaftlicher Beweis keine Geltung beanspruchen kann.

Indessen, wenn nun wirklich das Carcinom häufiger würde, bewiese das etwas für seine parasitäre Entstehung? Zweifellos nicht. Irgend welche ätiologischen Momente verwertet, wie wir schon betonten, auch der Gegner der Parasitenlehre und es könnte uns nichts hindern, anzunehmen, daß die Einflüsse, welche bei der Krebsgenese in Betracht kommen,

mögen sie heißen wie sie wollen, an Ausdehnung und Intensität eine Steigerung erfahren hätten.

So ergibt sich also, daß aus den besonderen Erscheinungen, auf die man sich stützen zu können glaubte, aus der vermeintlichen kontagiösen Übertragung, der örtlichen Häufung, der Erblichkeit und der allgemeinen Zunahme des Carcinoms Anhaltspunkte für die parasitäre Ätiologie **nicht** abgeleitet werden können.

Bevor wir aber zu anderen Vorstellungen übergehen, wollen wir in aller Kürze noch einen Blick auf einen eigenartigen Erklärungsversuch werfen und in ihm ein Beispiel dafür kennen lernen, bis zu welchen Absonderlichkeiten sich die Parasitenlehre versteigen kann. G. Kelling hat die Ansicht ausgesprochen, daß die Krebszellen selbst Parasiten seien, daß sie also nicht von den Epithelien des mit dem Tumor behafteten Individuums abstammten. Daraus geht hervor, daß er die Histologie und Histogenese des Carcinoms nicht kennt. Wenn irgend etwas gesichert ist, dann ist es die Tatsache, daß die Zellen des Carcinoms von den Epithelien des Körpers, die des Hautkrebses von der Epidermis, die des Schleimhautkrebses von den Epithelien der Schleimhäute usw. abstammen. Die Carcinomelemente stimmen überein mit den Ursprungselementen. Um das zu erklären, müßte Kelling die ungeheuerliche Annahme machen, daß die parasitär in den Organismus gelangten Zellen sich überall so umwandelten, daß sie mit den Epithelien des jedesmal befallenen Körperteiles übereinstimmten.

Aber er hat versucht, seine Meinung experimentell zu begründen. Er hat unter anderem Zellen von Schnecken, später auch im Mörser zerriebene Hühnerembryonen bei Hunden injiziert und will daraus Tumoren haben entstehen sehen, die er den Carcinomen des Menschen gleichstellt. Aber was er gewonnen hat, sind entweder nur Produkte einer bindegewebigen Wucherung, wie wir sie nach Injektion beliebiger Substanzen auftreten sehen, oder es sind ebensolche Knoten mit gleichzeitiger Beteiligung epithelialer Elemente des Hundes. So fand Kelling scheinbare Tumoren der Leber, die adenomähnliche epitheliale Bildungen enthielten.

Aber hier handelt es sich unzweifelhaft um Gallengangswucherungen, wie sie als Ausdruck einer Regeneration nach Untergang von Lebergewebe in großem Umfange auftreten können und wie ich sie z. B. jüngst in einer die Leberregeneration betreffenden Arbeit beschrieb (Arch. f. Entw. Mech. 18).

Auf Grund solcher Neubildungsvorgänge sind Täuschungen leicht möglich. Wenn man Stücke der Organe eines Tieres in die einer anderen Spezies einführt, so gehen sie dort, wie wir schon hervorhoben, regelmäßig zugrunde. Ein Anwachsen im fremden Körper ist ausgeschlossen. Das allein hätte Kelling schon stutzig machen sollen. Die absterbenden Teile bringen nun, sei es durch Druck oder durch ihre Zerfallsprodukte, Nekrose der umgebenden Gewebe und gleichzeitig entzündliche und regenerative Wucherungen hervor. Diese progressiven Prozesse können je nach der Art der transplantierten Stücke sehr bedeutend sein und knotenförmige Gebilde erzeugen, in denen dann die regenerierten Epithelien wiedergefunden werden. Da diese nun allerlei Unregelmäßigkeiten und Abweichungen vom normalen Bau zeigen, cystische Erweiterungen und manchmal auch Mehrschichtigkeit des Epithels, so ergeben sich auf den ersten Blick recht überraschende Befunde, die leicht falsch aufgefaßt werden können. Ich habe auf der Naturforscherversammlung in Kassel derartige Präparate gezeigt, die von Kaninchenspeicheldrüsen herrührten und die für sich, ohne Kenntnis ihrer Herkunft betrachtet, in der Tat an Tumorgewebe erinnern (s. Fig. 321 u. 322 meiner Geschwulstlehre). Ich erwähnte damals ferner eine geschwulstähnliche und große Neubildung, deren Entstehen Herr Dr. Bendix in einer Hundemamma beobachtet hatte, in die er ein Stück eines Rectumcarcinomes vom Menschen einbrachte. Am lebenden Tier hatte es den Eindruck gemacht, als sei aus dem transplantierten Carcinom ein größerer Tumor entstanden. Die histologische Untersuchung des exstirpierten Knotens ergab aber, daß es sich um ein regelmäßig drüsig gebautes, offenbar aus einem Mammaabschnitt hervorgegangenes Gebilde handelte, welches mit kubischem Epithel und dilatierten Drüsenräumen versehen war.

Das Resultat unserer Erörterungen über die parasitäre Theorie des Carcinomes lautet also nun so: Nichts, aber auch gar nichts hat sich auf-

finden lassen, was die Theorie auch nur wahrscheinlich zu machen geeignet wäre. Aber es lassen sich so zahlreiche schwerwiegende Gründe gegen sie anführen, daß sie ohne weiteres als unhaltbar bezeichnet werden muß.

2. Entsteht das Carcinom auf Grund einer primären Epithelveränderung?

Es gibt eine Reihe von Pathologen, die der Meinung sind, daß die Grundlage der Carcinomgenese eine primäre Metamorphose des Epithels sei, durch die es befähigt würde, entweder ohne weiteres oder auf einen besonderen Anstoß hin aus dem normalen Verbande heraus schrankenlos in andere Gewebe hineinzudringen. Diese Wachstumserscheinungen, glaubt man, seien nur verständlich, wenn man annähme, daß die Tumorzellen biologisch etwas anderes seien, als die normalen Elemente. Man weist u. a. auch darauf hin, daß die Geschwülste Metastasen bilden und auf andere Individuen transplantiert werden können, während normale Gewebebestandteile unter analogen Bedingungen zugrunde gingen. Das ist freilich insofern nicht ganz richtig, als wir einzelne normale Gewebearten auch auf einen anderen Körper erfolgreich übertragen können. Aber allerdings entstehen auf diese Weise keine malignen Tumoren. Was insbesondere das Epithel angeht, so kann man es zwar gemeinsam mit dem zu ihm gehörenden Bindegewebe transplantieren. Aber es bildet so nie ein Carcinom, sondern nur eine Epithelcyste. Einzelne Epithelien sterben dagegen bei der

experimentellen Verpflanzung bald ab oder zeigen wenigstens keine Wachstumserscheinungen (s. meine Abhandlung: Über Rückbildung und über die Entstehung der Geschwülste. Bibl. med. C. 9, S. 62). Aber ich habe solchen Erfahrungen gegenüber in meinen Beiträgen schon gesagt: „Das rohe Experiment, in dem Zellen oder Gewebeteile aus dem ernährenden Boden losgerissen und am neuen Standort unter ungünstige Bedingungen geraten, läßt sich nicht mit den ganz allmählich durch Wachstum erfolgenden Ausschaltungen vergleichen, welche die Existenz der Zellen nicht in Frage stellen". Bei diesen Ausschaltungen erfährt das wachsende und sich nach und nach (s. u.) isolierende Gewebe nicht einen Augenblick eine eingreifende Unterbrechung seiner Ernährung.

Aber man wird nun betonen, daß dieselbe rohe Manipulation auch bei den Transplantationen von Tumoren vorgenommen wird. Indessen haben wir es hier mit Zellen zu tun, die an das Leben unter wesentlich veränderten und vielfach ungünstigen Bedingungen schon gewöhnt sind. Sie können bereits ohne die normale Beziehung zu den Gefäßen und bei herabgesetzter Ernährung existieren, denn wie ich früher angeführt habe (Deutsche med. Woch. 1904, Nr. 22), ist die Zirkulation in den Tumoren, zumal den malignen der Norm gegenüber beträchtlich herabgesetzt. Zwar mit Blut können die Tumoren manchmal sehr reichlich versehen sein, aber es befindet sich in weiten Gefäßen, deren Wand wenig entwickelt und funtionell wenig brauchbar gebaut ist, die außerdem nicht in der typischen für die Zirkulation notwendigen

Weise verästigt sind, sondern ein beliebiges Netzwerk bilden, in dem die Blutbewegung nicht annähernd so gut erfolgt, wie in normalen Organen. So sind die Tumorzellen an ungünstige Bedingungen bereits gewöhnt. Sie werden daher mit den Verhältnissen, die sie am Ort der Transplantation finden, leicht zufrieden sein, und dort weiterwachsen. Daß sie es trotzdem nicht immer sind, wissen wir freilich, denn die metastatisch verschleppten und die auf einen anderen Organismus gebrachten Tumorzellen gehen sehr oft zugrunde. Aber die sterben um so weniger ab, je häufiger sie transplantiert werden, je mehr sie also Gelegenheit haben, sich an die relativ ungünstigen Ernährungsbedingungen zu gewöhnen. So erklärt es sich, daß die primären Mäusetumoren nur ausnahmsweise übertragbar sind, daß dann aber die späteren Generationen der mit Erfolg verpflanzten Zellen immer leichter angehen.

Aus dem verschiedenen Verhalten der normalen und der aus Geschwülsten stammenden Zellen bei der Transplantation kann man also keinen Schluß auf die biologische Umwandlung der Zellen machen.

Gibt es nun andere Gründe, die eine solche Vorstellung berechtigt erscheinen lassen? Ist die fragliche Metamorphose überhaupt möglich und ist sie nachgewiesen? Darauf müssen wir näher eingehen.

Für unsere Erörterung ist es dabei ohne wesentliche Bedeutung, welche Art von Umgestaltung man sich in die Zellen hineindenkt. Ob man mit v. Hansemann sich vorstellt, daß die Epithelien eine Anaplasie, d. h. daß sie unter Verlust ihrer

normalen Differenzierung eine Vereinfachung ihres Baues erfahren und damit zu sonst im Körper nicht vorhandenen Elementen werden, die als solche abweichend von normalen Zellen zur Geschwulstwucherung gebracht würden, oder ob man mit Beneke annimmt, daß die Epithelien ihre funktionellen Fähigkeiten einbüßten und in gleichem Maße ihre Proliferationsmöglichkeit erhöhten, oder ob man ihnen mit Marchand eine biologische Änderung zuschreibt, vermöge deren sie toxisch, schädigend auf die Nachbarschaft einwirken und diese fortschreitend vernichten, oder endlich, ob man sich Hauser anschließen will, der ganz im allgemeinen von einer neuen Zellrasse spricht, die als solche durch besondere Lebenseigenschaften ausgezeichnet sein soll, das sind verhältnismäßig nebensächliche Unterschiede. Uns kommt es nur darauf an, daß man solche Änderungen für möglich und verwertbar hält. Im einzelnen brauchen wir sie uns nicht näher anzusehen. Sie lassen sich aus gemeinsamen Gesichtspunkten beurteilen und entscheidend widerlegen.

Es ist erstens nicht nachgewiesen, daß die Veränderungen der Zellen überhaupt in dem Sinne vorhanden sind, wie sie vorausgesetzt werden. Man weist freilich auf das Aussehen der Zellen hin, die in den voll entwickelten Tumoren nicht selten anders beschaffen sind, als die Elemente, aus deren Wucherung man sie hervorgehen läßt. Aber es fehlt jeder Beweis, daß diese Abweichungen der Ausdruck einer selbständigen zerstörenden Wachstumsfähigkeit sind, daß sie also eine Anaplasie, eine neue Zellrasse usw. bedeuten. Das sind leere Vermutungen.

Was wir an den Zellen an morphologischen Eigentümlichkeiten wahrnehmen, erklärt sich leicht und ungezwungen auf andere Weise. Es ist ja selbstverständlich, daß die Zellen unter den von der Norm abweichenden Existenzbedingungen ein anderes Verhalten zeigen müssen als sonst. Wir würden uns wundern, wenn es nicht so wäre. Die typischen Protoplasmastrukturen müssen sich verlieren, die Zusammensetzung muß einfacher werden, es wird also das eintreten, was ich unter der Bezeichnung Rückschlag zusammengefaßt habe. Dazu kommen mancherlei degenerative Veränderungen. Alles das tritt um so mehr hervor, je länger der Tumor bestanden hat, je intensiver sich also die abnormen Lebensbedingungen geltend machen. Je mehr man sich andererseits dem Beginn der Neubildung nähert, um so weniger sind die Veränderungen ausgesprochen, und im ersten Beginn sieht man, so weit wir das bisher beobachten konnten, nichts anderes, als was man an regenerierenden Epithelien wahrnimmt. Diese zeitlichen Verhältnisse lehren allein schon ausreichend, daß die fraglichen Eigentümlichkeiten der Zellen erst unter den in den fertigen Tumoren vorhandenen Bedingungen zustande kommen, also nichts primäres sind.

Das gilt auch, wie Rülf jüngst[1]) auseinandersetzte, für die neuerdings nachgewiesenen besonderen chemischen Eigentümlichkeiten des Carcinomes und für die in ihm vorhandenen Enzyme. Rülf

[1]) Zeitschr. f. Krebsf. Bd. 4.

hat auf ihre große Bedeutung bei der Einwirkung des Carcinomes auf den übrigen Körper hingewiesen und gezeigt, daß sie nicht etwa auf primären dem Krebs zugrunde liegenden Zellumwandlungen beruhen, sondern daß sie in den aus dem Zusammenhange getrennten Zellen sekundär unter den neuen Wachstumsbedingungen entstehen.

Es kommt aber hinzu, daß es in manchen Fällen willkürlich ist, die Tumorzellen deshalb als anaplastisch usw. anzusehen, weil sie mit den funktionellen Elementen, von denen sie man ableiten zu müssen glaubt, nicht übereinstimmen. Denn eben diese Ableitung ist oft falsch. Ein Mammacarcinom darf z. B. nicht aus einer Wucherung der funktionierenden Epithelien, ein Pankreascarcinom ebensowenig von den eigentlichen Drüsenzellen abgeleitet werden. In beiden Fällen ist es höchst wahrscheinlich, daß die Ausgangselemente die Epithelien der Ausführungsgänge und daß deshalb die Tumorzellen von vornherein nicht differenziert sind. Ähnlich ist es mit vielen Hautcarcinomen. Denn wenn man etwa deshalb ihre Zellen als entdifferenziert und anderweitig biologisch umgewandelt ansehen wollte, weil sie nicht verhornen, so ist zu bedenken, daß viele dieser Tumoren von den untersten Schichten der Epidermis oder von fötal abgesprengten Keimen (Borrmann s. u.) abstammen, und daß deshalb ihre Zellen niemals die volle Differenzierung besaßen.

Von einer vollkommenen Entdifferenzierung kann man aber in den Tumoren überhaupt nicht reden. Die wesentlichsten Eigen-

schaften der Ausgangselemente behalten die Geschwulstzellen auch in den späteren Stadien bei. Ich schrieb in meinen Beiträgen zur Entstehung der Geschwülste folgendes: „Daß die maßgebenden Bestandteile des Carcinomes Epithelien sind, kann man auch in den jüngsten Knoten noch erkennen und auch in den letzten Metastasen eines Gallertkrebses ist die Schleimbildung seitens der Epithelzellen noch mindestens ebenso ausgesprochen wie in den Ursprungselementen normaler Schleimhäute. Die zahllosen Metastasen der Chromatophorome bauen sich oft noch aus typischen Pigmentzellen auf (s. meine Geschwulstlehre) usw.“ Ich füge hier hinzu, daß die Metastasen der malignen Leberadenome oft noch in ausgesprochener Weise Galle produzieren, die der Schilddrüsenadenome Colloid usw. Wie könnte da von einer wesentlichen biologischen Änderung der Zellen die Rede sein?! „Nun hat Beneke merkwürdigerweise gesagt, die Zellen der Nierencarcinome bildeten keinen Harn, die des Pankreascarcinomes erzeugten kein Steapsin und Trypsin. Aber wer hätte das wohl auch von diesen Zellen erwartet?! Gewiß niemand, denn daß die Erzeugung solcher komplizierter Produkte in einer Geschwulst, die doch von den zur Funktion unbedingt notwendigen normalen Strukturen nichts mehr aufweist, nicht mehr möglich ist, das ist selbstverständlich und durchaus nicht überraschend.“

So ergibt sich also, daß das Aussehen der Tumorzellen in keiner Weise geeignet ist, die Vorstellung besonderer biologischer Änderungen zu stützen. Ganz in der Luft schwebt

aber die Annahme, daß diese irrtümlich vorausgesetzten Zellmetamorphosen der Geschwulstbildung voraufgingen.

Damit ist strenge genommen allen solchen Anschauungen der Boden entzogen. Aber wir müssen doch noch auf einiges eingehen.

Wenn die biologische Zellumwandlung mit einer allgemein-pathologischen Bezeichnung versehen wird, so wird sie meist als „Degeneration“ als „Entartung“ bezeichnet. Es ist mir stets unbegreiflich gewesen, wie man darauf die Entstehung der Tumoren basieren konnte. Denn wenn Zellen regressiv verändert sind, dann werden sie unter keinen Umständen lebhaftere und sogar zerstörende Wachstumserscheinungen zeigen. Marchand meint freilich, eine gesteigerte Wucherungsfähigkeit könne unabhängig von einem Entartungsvorgange sein. Das ist unzweifelhaft nicht richtig. Das Zellenleben ist in sich völlig geschlossen, ein Protoplasmateil ist auf das normale Verhalten des anderen angewiesen. Ist der eine geschädigt, so ist es unmöglich, daß der andere lebhaftere Lebensäußerungen zeigen sollte und nun gar noch derartige, daß die Zelle als Ganzes sich in einer besonders intensiv progressiven Weise sollte betätigen können. Es verhält sich mit den einzelnen Protoplasmaabschnitten wie mit den verschiedenen Organen unseres Körpers. Niemals kommt es vor, daß die Entartung des einen zu neuen, ungewöhnlichen progressiven Prozessen anderer oder dazu führte, daß unser ganzer Organismus wie dort die ganze Zelle zu gesteigerter Kraft und Vermehrung

gebracht würde. Es ist aber falsch, die Möglichkeiten, die man im ganzen Körper nicht vorfindet, in den Zellen ohne Bedenken vorauszusetzen. Merkwürdig bleibt es aber, welche weite Verbreitung solche Anschauungen gefunden haben, mit welcher Vorliebe man insbesondere von dem degenerativen Charakter der Tumorzellen, von einer (horribile dictu!) „sarkomatösen oder carcinomatösen Entartung" eines Organes spricht. Wenn man solche Vorstellungen einmal bis in die letzten Konsequenzen durchdenken wollte, würde man sicherlich bald davon abstehen.

Nicht alle Pathologen nennen die biologische Änderung der Zellen eine Degeneration. v. Hansemann hat sich ausdrücklich dagegen verwahrt. Er sagte, bei der Anaplasie träten lediglich Eigenschaften zutage, die vorher schon da waren, aber durch andere verdeckt gewesen seien. „In dieser Form", so sagte ich (l. c.) demgegenüber „muß ich natürlich das Auftreten ‚neuer' Eigentümlichkeiten ohne weiteres zugeben, aber damit ist nicht erreicht, was v. Hansemann will. Denn nie können in den Zellen Eigenschaften latent vorhanden sein, welche sie befähigen, von dem normalen Verbande sich zu emanzipieren und in andere Gewebe hineinzudringen."

Eine andere Vorstellung von der Eigenart der veränderten Zellen haben neuerdings E. Schwalbe[1]) und in ähnlicher Form Borst[2]) vertreten. Sie meinen, die Tumorzellen seien von der Embryonalzeit her veränderte, in irgend einer Weise mißbildete Zellen, die deshalb die abnorme Proliferationsfähigkeit zeigten. Demgegenüber habe ich (l. c.) bereits

---

[1]) Morphologie d. Menschen u. d. Tiere.

[2]) Über Wesen und Ursachen der Geschwülste. Würzburg 1906.

hervorgehoben, daß mißbildete Zellen auf die auch von Schwalbe verlangte „Gelegenheitsursache“ hin nicht in andere Gewebe hineinwachsen werden, sie sind krank, abnorm und eben deshalb weniger wachstumsfähig als normale Zellen. Sie können unmöglich eine lebhaftere Wucherungsfähigkeit besitzen als normale Elemente. Auch die Mißbildungen der Organe und des ganzen Körpers führen niemals zu größerer Energie, sondern stets nur zu einer Schädigung. Wie sollte das bei den Zellen anders sein?! Es ist merkwürdig, was man den Zellen alles zutraut.

Nun bleibt noch in Kürze die Frage zu beantworten, wie man sich denn die verschiedenen angenommenen biologischen Umwandlungen der Zellen zustande kommen denkt. Selbstverständlich läßt man äußere Einwirkungen maßgebend sein. Und so weit die Zellmetamorphosen als Degenerationen aufgefaßt werden, ist es ja leicht begreiflich, daß sie durch schädigende Einflüsse entstehen. Aber entartete Zellen sind für die Geschwulstgenese unbrauchbar.

Nun soll es sich freilich um eine Degeneration mit Zunahme der Wucherungsfähigkeit handeln! Da es so etwas nicht geben kann, so könnten wir strenge genommen auf weitere Erörterungen verzichten. Doch würde man vielleicht entgegnen, daß man den Nachdruck auf die Proliferationssteigerung lege und daß „Degeneration“ nur ein schlechter (zweifellos!) Ausdruck sei. Die Zellwucherung aber lasse man durch „Reize“ zustande kommen. Aber wie sollen die Reize das machen? Das bleibt völlig unklar.

Man nimmt es an, ohne eine Erklärung dafür auch nur zu versuchen. Aber man mache sich doch klar, was das bedeutet. Die Zellen sollen unter der Einwirkung eines Reizes die normalen, ihnen erblich fest anhaftenden Eigenschaften aufgeben und dafür neue biologische, ihnen sonst fehlende Qualitäten, mag man sie definieren wie man will, gewinnen. Ist das denkbar? Ich bin vom Gegenteil überzeugt. Wenn man eine Amöbe noch so lange und auf noch so verschiedene Weise reizt, niemals wird sie eine qualitative, wesentliche, biologische Änderung eingehen, sie wird wie bisher weiter leben, oder sie wird rascher oder langsamer zugrunde gehen. Dasselbe gilt für jeden anderen Organismus, auch für den höchsten. Er wird sich gegen Reize wehren, wird vielleicht Wutanfälle bekommen und zerstörend um sich schlagen. Aber er wird niemals wesentlich anders werden, als er war. Wutanfälle wird nun wohl niemand bei den Zellen suchen, doch geht man weiter und traut ihnen, ohne in der gesamten organischen Welt dazu die Spur einer Berechtigung zu finden, die Fähigkeit zu, auf Reize hin sich grundlegend zu ändern. Aber jeder Reiz wirkt entweder auslösend auf die Funktion einer Zelle oder er schädigt sie, wenn sie auch nicht immer schwer darunter leidet. Sie gewinnt jedenfalls keine Umwandlung im progressiven Sinne, um den es sich ja bei den Neubildungen handeln würde.

Nun hat man freilich wohl gemeint, daß der Reiz zwar nicht die einzelne Zelle ändern könnte, daß er aber wie bei der Phylogenese ungezählte Zellgenerationen ganz allmählich umzugestalten vermöchte.

Aber auch das ist kein Ausweg. Denn bei der Entwicklung der organischen Welt haben äußere Einwirkungen niemals etwas bewirkt, was die harmonische Anordnung der einzelnen Gewebe zu stören geeignet wäre, was zu einer Vernichtung von Körperteilen oder des ganzen Organismus durch eine bestimmte Zellart Veranlassung geboten hätte. Die Phylogenese könnte also nur insoweit herangezogen werden, als eben die typischen Vorgänge sehr allmählich ablaufen. Aber das nutzt uns nichts für die Tumoren. Denn ob wir die vorausgesetzte Umwandlung der Zelle auf einmal oder in zahllosen kleinen Schritten vor sich gehen lassen, das macht keinen Unterschied. Die Entstehung des geringen Grades der abnormen biologischen Änderung ist uns ebenso unverständlich, wie die ganze Metamorphose durch einen einzigen in einer Zelle ablaufenden Prozeß.

Es gibt also keine biologische Umwandlung der Zellen, durch die sie etwas Neues, Eigenartiges, und durch die sie befähigt würden, aus dem normalen Verbande heraus in die anderen Gewebe hineinzuwachsen. Nichts berechtigt zu ihrer Annahme. Gewiß ist es richtig, daß die Tumorzellen oft anders aussehen als die Ursprungselemente, daß sie lebhafter wuchern und dementsprechend mehr Nahrung assimilieren, daß sie manchmal mehr oder weniger ihre funktionellen Charaktere einbüßen. Aber es ist falsch, wenn man schließt, daß diese Änderungen der Ausdruck einer primären zur Geschwulstentwicklung führenden Metamorphose seien. Ehe man zu solchen allen sonstigen Erfahrungen

widersprechenden „Erklärungen“ greift, muß zunächst die Frage beantwortet werden, ob denn die Befunde in den Geschwülsten nicht aus den normalen Eigentümlichkeiten der Zellen abgeleitet werden können, ob sie nicht lediglich sekundärer Natur und nur deshalb vorhanden sind, weil das Wachstum unter anderen Bedingungen stattfindet. Dann wären eben diese geänderten Bedingungen die eigentlichen Grundlagen der Geschwulstbildung. So ist es in der Tat. Der folgende Abschnitt soll darüber genauen Aufschluß geben.

3. Die Entstehung des Carcinomes aus isolierten Epithelkeimen.

a) Die Entstehung des Carcinomes aus epithelisolierenden Wachstumsvorgängen.

Die Frage nach der Genese des Carcinomes kann nur im Zusammenhange mit der nach der Entstehung der Geschwülste überhaupt gelöst werden.

Ihre Beantwortung muß aber ausgehen von der Entscheidung über die Stellung der Tumoren im Körper, über ihre Beziehung zu den an sie anstoßenden Geweben. Darüber haben zuerst meine eigenen Untersuchungen und die meiner Schüler den notwendigen Aufschluß gegeben: Alle Tumoren ohne Ausnahme sind in sich abgeschlossene Neubildungen. Sobald sie voll entwickelt sind, stehen sie zu den umgebenden Geweben nicht mehr in genetischer, sondern nur noch in räumlicher Beziehung. Niemals kommt es vor, daß angrenzende Zellen oder andere Bestandteile sich an dem weiteren Wachstum

beteiligen, zu Elementen der Geschwulst würden. Alle Tumoren wachsen nur aus sich heraus. Dieses Ergebnis habe ich in meiner „Geschwulstlehre“ für die Tumoren im allgemeinen, darunter im besonderen für das Hautcarcinom möglichst eingehend begründet. In dem Nachtrage „Beiträge zur Entstehung der Geschwülste“ habe ich sodann in ausführlicher Untersuchung gezeigt, daß auch das Wachstum der Osteosarkome nur unter jenen Gesichtspunkt beurteilt werden kann. Ich habe dort ferner u. a. auch die in der Literatur niedergelegten meiner Auffassung entgegenstehenden Angaben als unrichtig nachgewiesen.

Insbesondere habe ich mich dort gegen die Anschauungen von E. Albrecht ausgesprochen, der gewisse Tumoren als Fehlbildungen der Organe und nicht in meinem Sinne als in sich abgeschlossene Produkte ausgeschalteter Keime ansieht. Er nennt die fraglichen Neubildungen Hamartome. „Sie sollen mit den Nachbarteilen auch in ihren maßgebenden Bestandteilen zusammenhängen. Das bestreite ich entschieden. Ein Cavernom, ein Gallengangadenom, ein Mammaadenom ist ein sich abgeschlossenes Gebilde.“ Die Abgrenzung solcher Geschwülste als Hamartome von den übrigen Tumoren ist daher durchaus unberechtigt.

Die Tatsache des selbständigen nur aus sich heraus erfolgenden Wachstums der Tumoren, in erster Linie auch des Carcinoms, erfreut sich denn auch fast allgemeiner Anerkennung. Nur wenige Gegner widerstreben noch.

Diesen Erfolg verdanke ich bei der, wie sich erst allmählich im Verlaufe der Untersuchungen herausstellte, außerordentlichen Vielgestaltigkeit der Wachstumsverhältnisse nicht allein meinen eigenen immer-

hin zahlreichen Arbeiten. In besonders eingehender Weise hat Borrmann für das Schleimhautcarcinom meine Beobachtungen bestätigt, ergänzt und die vielfachen Variationen des Aussichherauswachsens überzeugend dargelegt. Ihm schlossen sich Pförringer und mein ursprünglicher Gegner W. Petersen an, und Borrmann hat wiederum eine umfassende Darstellung der Wachstumsverhältnisse des Hautcarcinomes gegeben, die meine Ergebnisse vervollständigt.

In seinem Geschwulstwerke hat sodann Borst sich mir nicht nur für das Carcinom, sondern für das ganze Gebiet der Tumoren prinzipiell angeschlossen und neuerdings hat Apolant (l. c.) nachgewiesen, daß auch die epithelialen, meist malignen Tumoren der Mäuse vollständig abgekapselte Neubildungen darstellen.

Ist so die Wachstumsart der Tumoren eindeutig festgestellt, so sind die Schlüsse, die daraus notwendig gezogen werden müssen, noch nicht in gleichem Maße Allgemeingut geworden. Man kann sich noch vielfach schwer von der früheren Anschauung emanzipieren, daß man aus den Randteilen eines Tumors seine Entstehung zu beurteilen imstande wäre. Das ist bei fertig entwickelten Tumoren niemals mehr möglich. Jeder Versuch nach dieser Richtung muß aufgegeben werden. Die Randabschnitte einer Geschwulst lassen keinen Schluß auf die Genese zu. Die Entstehung einer Neubildung kann daher nur eruiert werden, wenn man ihre Anfänge untersucht. Auf sie müssen wir unter allen Umständen zurückgehen. Das ist, da die

frühen Stadien nur selten in unsere Hände gelangen, für die Forschung ungünstig, aber nicht zu umgehen.

Um ein neueres Beispiel zu wählen, so würde man bei den Mäusetumoren niemals imstande sein, ihre Abkunft festzustellen, wenn man sie aus den Randteilen erschließen wollte. Denn diese Geschwülste sind ja ringsum abgekapselt. Nur dadurch, daß man, wie Apolant zeigte, die Möglichkeit hat, sie bis zu ihrer Entstehung zurückzuverfolgen, konnte nachgewiesen werden, daß sie aus der Mamma abzuleiten sind.

Aber die innere Abgeschlossenheit der Tumoren gibt doch schon einen wichtigen Hinweis für die Beurteilung der Genese. Wenn nämlich die Tumoren zu allen Zeiten nur aus sich herauswachsen, also immer außerhalb des physiologischen Verbandes stehen, nicht organisch in den Körper eingeschaltet sind, so ist nicht einzusehen, wann wir etwa, bis zu den ersten Anfängen zurückgehend, diese innere Geschlossenheit, diese Selbständigkeit der Tumoren den umgebenden Geweben gegenüber nicht mehr antreffen sollten. Es ist vielmehr höchst wahrscheinlich, daß auch schon die Zellen oder Zellkomplexe, aus denen die Geschwulst durch weiteres Wachstum hervorging, eine gesonderte Stellung einnahmen, daß sie schon damals nicht mehr organisch eingefügt, daß sie bereits aus dem normalen Verbande ausgeschaltet waren. Durch diese aus den Wachstumsverhältnissen abgeleitete konsequent durchgeführte Überlegung gelangen wir dann auf einen ähnlichen Standpunkt, wie ihn Cohnheim, von anderen Gesichtspunkten ausgehend, zuerst ver-

trat. Er leitete bekanntlich die Geschwülste aus embryonalen überschüssigen Keimen ab und schuf damit eine Theorie, die außerordentlich anregend wirkte, viel bekämpft wurde, aber in ihren Grundzügen, wenn auch, wie jede bedeutende neue Idee in mancher Richtung modifiziert, unzweifelhaft zu Recht besteht. Von dieser Theorie ging ich aus. Sie hatte sich in der Form, in der Cohnheim sie aufgestellt hatte, nur einer teilweisen Anerkennung zu erfreuen und war vielfach ganz in den Hintergrund getreten. Sie bedurfte, um lebensfähig zu werden, der vor allem durch meine Untersuchungen gegebenen besseren Begründung und weiteren Ausgestaltung (s. meinen Aufsatz in der Deutsch. med. Woch. 1895 und besonders meine „Beiträge zur Entstehung der Geschwülste 1906"). Ich hob hervor, daß die tatsächlichen Grundlagen für die Zurückführung der Tumoren auf ausgeschaltete Keime inzwischen sehr angewachsen sind, daß es aber nicht, wie Cohnheim meinte, auf die Überschüssigkeit embryonalen Zellmateriales, sondern auf die Trennung von Keimen aus dem organischen Verbande, auf die Ausschaltung ankommt, die allein und ohne daß, wie Weigert es zu einseitig dargestellt hatte, ein Fortfall von Gewebebestandteilen stattgefunden hat, die zum Tumor führende Wachstumsauslösung bewirkt. Ich betonte ferner, daß man die Genese der Tumoren nicht nur, wie es Cohnheim tat, auf eine embryonale Keimbildung beziehen muß, daß vielmehr auch postfötale Ausschaltungen vorkommen und gerade für die Carcinome und manche Sarkome, besonders die Osteosarkome maßgebend sind.

Ich betonte endlich, daß nicht die Umgebung eines Tumors seinen biologischen Charakter bestimmt, daß ihre Widerstandsherabsetzung also nicht, wie Cohnheim annahm, die Malignität bedingt, sondern daß die Wachstumsintensität in der Hauptsache von dem Keim, von seiner Zusammensetzung und der Art seiner Ausschaltung abhängt, während allerdings das Verhalten der Nachbarschaft begünstigend auf die Proliferation wirken kann.

Von vielen Seiten wird nun dieser Lehre von der Genese der Tumoren aus isolierten Keimen entgegengehalten, daß sie das schrankenlose Wachstum der Tumorzellen nicht zu erklären vermöchte. Ohne die im vorigen Abschnitte von uns zurückgewiesene biologische Umwandlung der Epithelien komme man nicht aus. Diesen Einwänden gegenüber habe ich zuletzt in meinen „Beiträgen“ meine eigenen Anschauungen ausführlich entwickelt. Ich führe in Kürze die wichtigsten Gesichtspunkte hier an. Um zunächst die Wirkung der Keimisolierung verständlich zu machen, habe ich ein Bild gewählt, das ich bereits in dem ersten Hefte dieser Abhandlungen benutzt habe. Ich schrieb damals folgendes:

„Gegen meine Darstellung macht man wohl geltend, daß die ausgeschalteten Zellen doch nicht eben deshalb allein alle anderen gleichartigen Elemente des Körpers vernichten könnten. Aber wer diesen Einwand erhebt, macht sich die besprochenen Folgen der Ausschaltung nicht klar. Oder man glaubt mich dadurch treffen zu können, daß man sagt, meine Ansicht liefe darauf hinaus, daß die aus dem Verbande getrennten Zellen wilden Tieren vergleichbar wären,

die aus dem Käfig ausbrächen. Nun, der Vergleich enthält Falsches und Richtiges. Falsches insofern, als die ausgeschalteten Zellen nicht wilder sind, als die in der Organisation verbliebenen, sondern völlig gleichartige Elemente. Richtiges aber, soweit es sich um die Wirkung der Befreiung aus hemmenden Schranken handelt. Ich würde den Vergleich in folgender Weise umgestalten und zutreffend machen. Wir denken uns eine große Anzahl beliebiger, derselben Art angehörender Tiere, die in irgend einem Raum, einer Umfriedigung eingeschlossen, ausreichend ernährt, aber durch irgend welche Vorrichtungen an ihrer freien Bewegung und Vermehrung gehindert sind. Wir nehmen dann ferner an, daß einige von diesen Tieren frei werden und ungehindert tun können, was sie wollen, ohne in ihrer Ernährung Schaden zu leiden. Diese Tiere werden sich dauernd vermehren, immer mehr Raum beanspruchen, sich zwischen die anderen drängen, sie mehr und mehr beeinträchtigen, ihnen die Nahrung abschneiden und sie so schließlich vernichten. So ist der Vergleich geeignet, die Geschwulstgenese verständlich zu machen."

Dieses Bild hat zur Grundlage die dauernde Wucherungsfähigkeit der Zellen, die allen von Hause aus zukommt. Die ganze organische Welt ging aus einzelligen Lebewesen hervor und wenn die darin ausgeprägte ungeheure Vermehrung, deren Ende nicht abzusehen ist, in den einzelnen Lebewesen eine Grenze findet, so liegt das nur daran, daß der Organismus, der anders nicht möglich wäre, das Wachstum einschränkt.

Organisation bedeutet Wachstumsbeschränkung und in letzter Linie Tod.

Wachstum muß also überall da eintreten, mit anderen Worten ausgelöst werden, wo der hindernde Einfluß des Körpers auf seine Zellen fortfällt. Das ist aber außer bei der Degeneration, bei der kompensatorischen Hypertrophie und bei der Entzündung überall da der Fall, wo es zur Isolierung, zur Ausschaltung aus dem normalen Verbande kommt. Die selbständig gewordenen, dem Einfluß des organischen Ganzen nicht mehr unterliegenden Elemente wachsen dann, weil sie dazu von Hause aus befähigt sind, ohne, wie wir im vorigen Abschnitt sahen, irgend eine der vorausgesetzten, aber lediglich theoretisch konstruierten, nicht wirklich vorhandenen Änderungen ihres biologischen Verhaltens erfahren zu haben, dauernd und schrankenlos und die umgebenden, durch ihre Einfügung in die Organisation getrennten Gewebe können ihnen nicht widerstehen.

Geschwulstbildung ist also nichts anderes als dauerndes Wachstum außerhalb der Organisation.

Sie ist aber daher auch nicht pathologisch, sie ist nur der Ausdruck gegebener Wachstumsfähigkeit. Krankheit ergibt sich erst sekundär aus dem nachteiligen Einfluß der Neubildung auf den Körper in dem sie sitzt (s. das erste Heft dieser Serie „Die Grundlagen der Krankheiten").

Sobald es also gelingt, zu zeigen, daß ein Tumor aus einem isolierten, aus dem Muttergewebe abgelösten Keim hervorgeht, ist für die Genese die wichtigste Grundlage gewonnen. Viele Tumoren lassen

sich schon jetzt so weit zurückführen, bei anderen kommen wir durch Überlegungen zu demselben Resultat, bei allen aber ist die Ableitung aus abgesprengten Keimen anzunehmen.

Aber diese Genese ist doch schließlich nur dann zur vollen Zufriedenheit klargelegt, wenn wir nachweisen können, wie denn die Absprengung der Keime zustande kommt.

Es ist nun nach experimentellen und sonstigen Erfahrungen sicher, daß der Vorgang mit wenigen Ausnahmen nicht auf traumatischem Wege erfolgt. In dieser Weise isolierte Keime gehen meist zugrunde, nur von einem Gewebe, der Epidermis mit Cutis, wissen wir mit Bestimmtheit, daß es auch beim Menschen anwachsen und eine einfache Tumorart, eine Epithelcyste bilden kann.

Fast ausschließlich also beruhen die Keimisolierungen auf Wachstumsvorgängen, die beim Emybro und Kinde physiologisch vorhanden sind, oder bei ihm und besonders bei den Erwachsenen durch Regeneration oder Entzündung ausgelöst werden und nun in abnormer Weise so gerichtet sind, daß das eine Gewebe in das andere hineingerät, von ihm umschlossen oder durch Druck usw. verschoben wird. Leider sind wir nur selten und am wenigsten beim Embryo, auf dessen Entwicklungsstörungen gerade die meisten Neubildungen zu beziehen sind, in der Lage, diese Wachstumanomalien direkt zu beobachten. Relativ häufig bietet sich uns bei dem Carcinom die Gelegenheit, ja wir dürfen sagen, daß es die einzige Geschwulst ist, bei der wir in der Lage sind, die Ausschaltungs-

vorgänge direkt zu verfolgen. Bei keiner anderen Geschwulst waren wir bisher dazu in der Lage. Denn wir können die Anfangstadien bisher nicht auffinden, teils weil sie in das embryonale Leben fallen, teils weil sie als mikroskopisch kleine Prozesse in dem relativ großen Körper des Kindes oder gar des Erwachsenen nur durch Zufall nachgewiesen werden könnten. Die abgesprengten Keime selbst können wir wohl feststellen, nicht aber die Vorgänge, die zu ihrer Isolierung führten.

Da ist es denn von besonderem Interesse, daß sich nach den Mitteilungen von Apolant die Entwicklung der epithelialen Mäusetumoren ziemlich gut verfolgen läßt. Diese eigenartigen Geschwülste, die nur bei weiblichen Tieren vorkommen und als Abkömmlinge der Mamma anzusehen sind, gehen aus Sprossungen des Drüsenparenchyms hervor. Das wachsende Gewebe, das allmählich einen aus der Mamma sich abhebenden Bezirk bildet, wird aber erst dadurch zu einem eigentlichen Tumor, daß es sich von der übrigen Drüse abschnürt und so einen abgekapselten Knoten bildet. Die Veranlassung zur Sprossung und zur Abschnürung ist uns allerdings nicht bekannt, aber die anatomischen Befunde sind genügend klar.

Nun erst, in dem fertigen, abgekapselten, zunächst gutartigen Tumor, einem Adenom, bildet sich durch eine schneller fortschreitende, die normale Struktur aufgebende Wucherung eines Teiles der Alveolen eine bösartige, dem Carcinom an die Seite zu stellende Geschwulst. Darin liegt eine wesentliche Differenz gegenüber dem menschlichen Mammacar-

cinom, das sich niemals aus oder an einem Adenom entwickelt. Auch sonst zeigen die Mäusetumoren manche morphologische und biologische Abweichung von dem Carcinom des Menschen, u. a. sind die Knoten viel schärfer gegen die Umgebung begrenzt, ihr Wachstum ist also weniger infiltrierend, mehr expansiv. Sie verhalten sich in dieser Hinsicht ähnlich wie etwa die Cylindrome des Menschen, die (s. meine Geschwulstlehre) von Schleimdrüsen abzuleiten sind und dauernd einen drüsenähnlichen Bau beibehalten. Aber andererseits haben sie auch, zumal durch die ausgedehnte Wucherung, so viel Verwandtes mit dem Carcinom, daß ihre Verwertung für das Studium dieser Geschwulst durch die Unterschiede keinen wesentlichen Eintrag erfährt.

Aber freilich von solchen Anfangsstadien, wie sie uns an den Mäusetumoren bekannt geworden sind, wissen wir beim Menschen nichts. Wir müssen das Studium der Krebsgenese bei ihm selbständig aufnehmen und können nach unseren Auseinandersetzungen über das Wachstum nur dann erwarten, zum Ziele zu kommen, wenn wir möglichst auf den ersten Anfang der Neubildung zurückgehen. Das ist aber durchaus nicht leicht, weil wir auf zufällige Befunde bei Obduktionen und auf frühzeitige Exstirpationen durch den Chirurgen angewiesen sind, der meist erst eingreift, wenn die Anfangsstadien des Tumors bereits überschritten sind. Da außerdem die Einsicht in den Wert der Untersuchung wirklich beginnender (d. h. nicht nur „kleiner") Carcinome noch nicht überall durchgedrungen ist, so liegen nur relativ wenig Beobachtungen vor. Ich selbst habe

die ersten Anfangstadien beschrieben und nachher weitere Mitteilungen gemacht (zuletzt in meinen Beiträgen). Sodann gab Borrmann[1]) eine eingehende Schilderung zahlreicher beginnender Hautcarcinome.

Was ist nun die Aufgabe dieser Untersuchungen? Sie müssen zeigen, auf welche Weise Epithel aus dem normalen Verbande (mit den gleichartigen Elementen und mit dem funktionell zu ihm gehörenden Bindegewebe ausgeschaltet und dadurch selbständig wird. Darauf kommt es an. Sobald Epithelzellen, ohne in ihrer Existenz sonstwie gefährdet zu werden, völlig isoliert sind und nun der in ihnen vorhandenen Wachstumsfähigkeit selbständigen Ausdruck geben können, ist das Carcinom in seiner Anlage gegeben. Alles andere erklärt sich aus der fortgesetzten Proliferation der Zellen.

Nun haben wir oben betont, daß es Wachstumsvorgänge sind, die zu den Ausschaltungen führen. Sie müssen daher auch bei dem Carcinom vorausgesetzt und nach ihrer Art und Wirkungsweise genauer festgestellt werden. Das soll nunmehr an der Hand meiner Untersuchungen und Erfahrungen geschehen.

Geht man von der Meinung aus, daß die Grundlage der Entstehung des Krebses die im vorigen Abschnitt als unrichtig zurückgewiesene primäre Umwandlung des Epithels sei, so müßte der Beginn der Neubildung dadurch ausgeprägt sein, daß das Epi-

---

[1]) Zeitschr. f. Krebsforschung I.

thel Sprossen in die unveränderte Bindesubstanz triebe. Das ist aber nie der Fall. Stets geht dem Einwachsen des Epithels eine Umgestaltung des Bindegewebes voraus, durch die es eine zellreiche Beschaffenheit annimmt. Ihre Bedeutung sah ich anfänglich darin, daß die sich vermehrenden Bindegewebezellen in das Epithel hineinwüchsen, seine Zellen auseinanderdrängten, dadurch isolierten und so zum selbständigen Wachstum brächten. Aber durch eigene und besonders durch Borrmanns Untersuchungen habe ich mich überzeugt, daß diese Auffassung nicht haltbar ist, daß jenes Eindringen der Bindegewebezellen und die Trennung der Epithelien aus dem Zusammenhange nur bei einem kleinen Teil der beginnenden Carcinome nachweisbar ist. Ich kann diesen Vorgängen heute nur noch eine das Einwachsen der Epithelien begünstigende Rolle zuschreiben.

Man hat mir einen Vorwurf daraus gemacht, daß ich meine ursprüngliche Ansicht aufgegeben habe. Aber wir würden nicht weiter kommen, wenn wir uns nicht durch neue Befunde belehren ließen, mag dem Gegner damit auch die bequemere Widerlegung auf Grund der alten Auffassung genommen sein. Man hat aber auch gemeint, meine Vorstellung von der Genese des Carcinomes hätte so alles Charakteristische eingebüßt. Das trifft indessen durchaus nicht zu. Denn erstens halte ich an der grundlegenden Bedeutung der primären zelligen Umwandlung des Bindegewebes fest, wenn ich sie auch anders als damals wirksam sein lasse. Und zweitens lehne ich jede primäre Änderung der Epithelien ab.

Die primäre Änderung des Bindegewebes muß also eine andere Bedeutung haben. Sie ist parallel zu setzen dem analogen Vorgang, der sich bei dem

Embryo und auch im extrauterinen Leben überall da abspielt, wo es sich um die zur Drüsenbildung führende Sprossung von Epithel handelt. Wo immer eine Drüse sich entwickelt oder eine schon vorhandene wächst, bereitet die Bindesubstanz dem Epithel den Weg, löst sein Wachstum aus. Niemals in unveränderter, sondern nur in zellreicher gewordenes Bindegewebe dringt der Epithelsproß vor. Und im weiteren Verlauf wächst das Bindegewebe dauernd voraus und bildet immer wieder um den Epithelsproß eine zellige Lage, aus der weiterhin die Membrana propria und die konzentrisch angeordnete funktionell zum Epithel gehörende Umhüllung entsteht.

Am schönsten kann man das an der Mamma untersuchen, wenn sie zur Zeit der ersten Schwangerschaft oder schon zur Pubertät aus dem bis dahin ruhenden und unentwickelten Zustand unter lebhafter Sprossenbildung das an Masse außerordentlich zunehmende Drüsenparenchym erzeugt.

So wie hier nun das umgewandelte Bindegewebe das Epithelwachstum auslöst, so auch unter pathologischen Verhältnissen überall dort, wo es unterhalb des Epithels die zellige Beschaffenheit gewinnt.

Nun ist aber die pathologische Bindegewebewucherung meist viel lebhafter als die normale bei dem Embryo und den jugendlichen Individuen. Sie führt gern zur Bildung eines mehr oder weniger reichlichen Granulationsgewebes, welches an Oberflächen das Epithel über das normale Niveau hebt und nun in ihm Proliferationsvorgänge veranlaßt. In der

Haut wird die „papilläre“ Grenze viel ausgesprochener, es entstehen lange Epithelzapfen, die zugleich seitliche Sprossen in das zellreiche Bindegewebe erzeugen, deren unteres Ende aber zunächst nicht unter das Niveau heruntergeht, bis zu dem die Epithelleisten in der Norm nach abwärts reichen. Es handelt sich also zunächst nicht eigentlich um ein Tieferwachstum über die normale Grenze hinaus, sondern darum, daß die als Ganzes durch die Bindegewebewucherung in die Höhe gehobene Epidermis Sprossen in die zellige Bindesubstanz treibt, daß also diese einerseits aufwärts, das Epithel abwärts wächst und dabei vielgestaltige Formen annimmt.

So entstehen die bekannten Bilder chronischer Hautentzündungen, besonders bei dem Lupus, bei dem die Epithelformationen so mannigfaltig und ausgedehnt sein können, daß sie einer Entscheidung der Frage, ob nicht etwa schon ein Carcinom vorliegt, manchmal Schwierigkeiten bereiten.

Ähnliche Neubildungsprozesse beobachtete ich an der Haut des Kaninchenohres, als ich die Epidermis an derselben Stelle wiederholt abkratzte. Es entstand eine Schicht granulierenden Bindegewebes und in ihm eine große Zahl von Epithelzapfen, die sich in Talgdrüsen umwandelten (Arch. f. Entwicklungsmechanik Bd. 18). Ein Tiefenwachstum des Epithels unter das normale Niveau fand dabei nicht statt, aber in dem aufwärts strebenden Granulationsgewebe entwickelten sich lange Epithelzapfen, von denen vielfache seitliche Sprossen ausgingen, die ebenfalls an der Umwandlung zu Talgdrüsen teilnahmen. So entstanden gelappte Drüsenkomplexe.

Analoge Wachstumserscheinungen kennen wir auch an Schleimhäuten. So kann man an chronisch entzündeten Gallenblasen eine Verdickung der Schleimhaut beobachten, die darauf beruht, daß die Bindesubstanz sich in die Höhe entwickelt und dadurch um das Vielfache erhöhte Leisten zwischen den drüsigen Einsenkungen erzeugt, die so zur Verlängerung gezwungen und durch Sprossenbildung in das zellreiche Interstitium vielgestaltiger werden.

So hat ferner Giani (Centralbl. f. path. Anat. XVI.) gezeigt, daß bei chronischen Entzündungen der Ureteren sich jene bekannten in das Bindegewebe hineinreichenden Zellnester erzeugen, aus denen die Cysten der Ureteritis cystica hervorgehen.

In allen diesen und ähnlichen Fällen handelt es sich aber nicht um carcinomatöse Neubildungen. Es stellen sich früher oder später definitive Zustände her. Das Epithel gerät nicht in dauernde Wucherung. Die Erklärung liegt darin, daß die entzündliche oder regenerative Veränderung des Bindegewebes einerseits meist relativ rasch abschließt und andererseits eine gewisse untere Grenze nicht überschreitet. Deshalb gelangt das Epithel nicht unter das normale Nivean und wird so nicht unabhängig von der normalen Epitheldecke.

Gelegentlich kann das aber geschehen. Wir sehen es z. B. am häufigsten bei dem Lupus. Wenn die vielgestaltige Epithelwucherung lange bestanden hat, die entzündliche Veränderung des Bindegewebes tief greift und so immer aufs neue Sprossung der Epithelzapfen auslöst, dann verlieren die Epithelien schließlich den funktionellen Zusam-

menhang mit der Epidermis und wachsen unaufhaltsam weiter. So entsteht das Lupuscarcinom.

Nicht wesentlich verschieden verhält es sich bei vielen anderen Fällen von Carcinom, z. B. bei dem der Lippe, an der ich hauptsächlich meine ersten Untersuchungen über den Beginn des Krebses gemacht habe, aber auch bei dem anderer Körperstellen. Ich besitze eine größere Reihe von Präparaten über Anfangsstadien, in denen es sich zunächst um eine zellreiche Umwandlung des Bindegewebes, mit Hebung der Epidermis und beträchtlicher Verlängerung und Vielgestaltigkeit der Epidermis handelt. Erst daran schließt sich das eigentliche krebsige Tiefenwachstum an (s. Fig. 502, 503, 504, 511, 512 meiner Geschwulstlehre).

Aber auch in allen anderen Fällen, in denen es nicht zur Bildung einer umfangreichen Schicht von Granulationsgewebe kommt, ist doch die zellige Umwandlung der Bindesubstanz die Grundlage der Genese des Carcinomes. Sie löst die in die Tiefe erfolgende drüsenähnliche Sprossenbildung des Epithels aus, die aber nun nicht schon von Anfang an im eigentlichen Sinne carcinomatöser Natur ist. Es handelt sich zunächst nur um einen der embryonalen Drüsenentwicklung analogen Vorgang, der ebensowenig ohne weiteres krebsig ist, wie die Zapfenbildung in dem Granulationsgewebe, der mit Bildung eines definitiven von wieder normal gewordenem Bindegewebe umhüllten Zapfens abschließen kann, der aber bei fortschreitender zel-

liger Umwandlung der Bindesubstanz keinen Abschluß erreicht, sondern dauernd weitergeht. Das Epithel findet nun keine Möglichkeit mehr, normale Formationen zu erzeugen. Dazu gehört ein typisches Verhalten des Bindegewebes, das mit dem Epithel eine funktionelle Gemeinschaft eingehen müßte, das aber wegen dauernder Proliferation nicht dazu gelangt. So muß das Epithel ohne Aufenthalt, wenn auch äußerst langsam, weiterwachsen. Und schließlich macht es nun auch nicht mehr Halt, wenn es an Stellen kommt, bis zu denen die primäre Bindegewebeveränderung nicht mehr reicht. Denn nun machen sich noch andere Umstände geltend. Je länger und je unregelmäßiger das Epithel sproßt, um so mehr verliert es seinen organischen Zusammenhang mit der Epidermis. Es sollte seine Zellen regelmäßig nach oben schicken können, so daß sie dann zur Hornschicht aufrückten. Das wird mehr und mehr unmöglich. Das Epithel setzt seine Vermehrung fort, aber es ist gezwungen, im Bindegewebe zu bleiben. So wird es hier nach und nach selbständig und unabhängig von der Epidermis bzw. den Ausgangsgebilden. Es schaltet sich allmählich selbst aus dem normalen Verbande aus und bringt so die dauernde Wachstumsfähigkeit, die allen Zellen an sich zukommt, die aber nur in den aus dem Zusammenhang getrennten ausgelöst wird, zum Ausdruck. Nun vermag es auch, begünstigt durch noch zu besprechende besondere Umstände, in primär unverändertes Bindegewebe und in alle anderen Teile hineinzuwachsen.

Dieser Bildungsprozeß des Carcinomes kann an einer eng umschriebenen Hautstelle erfolgen oder

sich auch insofern über eine größere Fläche ausdehnen, als die entzündlich zellige Umwandlung des Bindegewebes ein größeres Gebiet umfaßt und als nun an mehreren Punkten in seinem Bereich die Sprossenbildung des Epithels stattfindet. Dann können die einzelnen Bildungsstätten zu einem Tumor zusammenfließen oder es kann auch eine unter ihnen, meist diejenige, die in der Mitte liegt, wo die Entzündung begann, schon relativ weit vorgeschritten sein, wenn in der Umgebung die anderen Stellen eben erst im Anfang der Entwicklung stehen. In solchen Fällen läßt sich dann in den Randteilen des ganzen Gebietes aus den späteren Entwicklungsstätten ein Schluß auf die Genese des schon vorhandenen Tumors machen.

Insofern erfährt, wie ich schon mehrfach, zuletzt in den „Beiträgen" hervorgehoben habe, mein Satz, daß man aus den Randteilen eines Tumors nicht auf seine Entstehung schließen könne, eine Einschränkung oder es könnte doch wenigstens so scheinen. Aber wir müssen unterscheiden zwischen dem ganzen entzündeten Gebiet und den einzelnen Bildungsstätten in ihm. Im Bereiche des ersteren kann man in der Tat, wenn eine der letzteren bereits deutlich zum Krebs geworden ist, mehr oder weniger zahlreiche frühere Stadien antreffen, also Studien über die Genese machen. Aber es handelt sich doch nicht darum, daß in dem Randteil der schon weiter vorgeschrittenen Bildungsstätte, sondern nur darum, daß in den Randteilen des ganzen Gebietes die jüngeren Anfangsstadien zu finden sind. Und es handelt sich besonders auch nicht darum, daß das schon vorhandene Carcinom benachbartes Epithel zum krebsigen Wachstum brächte. Denn schon jede Bildungsstätte wächst auf dem entzündeten Boden selbständig aus sich heraus. Wenn sie dann zusammenfließen oder wenn der ältere die anderen überwuchert, dann ist der Krebs des ganzen entzündeten Bezirkes fertig, dann wächst er als Ganzes nur noch aus sich heraus und

dann gilt mein Satz uneingeschränkt, wie er allerdings für die einzelnen Zentren vorher schon galt. Die hier besprochenen Verhältnisse ändern also nichts an der prinzipiellen Auffassung der Carcinome als in sich geschlossener und aus sich heraus wachsender Tumoren.

Diese zunächst nur auf das Hautcarcinom sich beziehenden Ausführungen lassen sich selbstverständlich in gleichem Sinne auch auf die Krebse der Schleimhäute und der Drüsen übertragen. Bei ersteren (s. meine Beiträge zur Entstehung der Geschwülste Abschnitt VII) wird durch die zellige Beschaffenheit des Bindegewebes eine Verlängerung von Drüsen in die Tiefe, in und durch die Muscularis mucosae, bei letzteren ein erneutes, der ursprünglichen Drüsenbildung analoges, aber nun im eben besprochenen Sinne abweichend verlaufendes Aussprossen der Ausführungsgänge (s. u.) veranlaßt.

In allen Fällen aber erreicht das dauernd wachsende Epithel nach einiger Zeit die Grenze, über die hinaus es unabhängig wird von den Geweben, von denen es ausging, also von der Epidermis, von der Mucosa, von den normalen Drüsengängen. So wird es funktionell und bald auch anatomisch isoliert und selbständig. Es wird ausgeschaltet und wächst nun als Tumor uneingeschränkt weiter. So kommt die Genese des Carcinomes, ohne daß wir eine unverständliche Änderung der Epithelien in Anspruch nehmen müssen, in Übereinstimmung mit der aller anderen Tumoren.

Wachstumsvorgänge sind es also, durch die das Epithel isoliert wird bzw. sich selbst isoliert. Denn das Bindegewebe wirkt durch seine zellige Umgestaltung nur auslösend, das Wachstum selbst besorgt das Epithel.

Und auch bei allen anderen Neubildungen werden wir wohl weniger den Nachdruck auf ein passives Ausgeschaltetwerden von Keimen als auf ein Sichselbstausschalten der in abnormer Weise wuchernden Gewebe legen müssen. Ein Läppchen der Mamma, das unter abnormen Bedingungen aussproßt, wird sich eben deshalb nicht normal in das Organ einfügen, sondern mehr und mehr isolieren und dann ein Adenom bilden, ein im embryonalen oder extrauterinen Leben lebhaft wachsender Zellkomplex an der Epiphysenlinie der Röhrenknochen wird sich, wenn äußere Umstände ihn veranlassen, seitlich aus dem normalen Verbande herauszusprossen nach und nach von den in normaler Weise weiter proliferierenden Elementen trennen und ein Osteosarkom (s. meine Beiträge zur Entstehung der Geschwülste) liefern usw.

Es ist eben daran festzuhalten, daß alle Gewebe unseres Körpers kein Ende ihres Wachstums erreichen würden, wenn sie nicht durch ihre Einführung in das organische Ganze in Schranken gehalten würden. Nicht in ihnen selbst, sondern in den Einflüssen des Organismus liegt der Grund, weshalb ihre weitere Zunahme mit dem zweiten Jahrzehnt oder etwas früher aufhört. Die Geschwülste aber sind gleichsam seitliche Auswüchse der einzelnen Gewebe, die dort entstehen, wo der Organismus seinen Einfluß aus irgend einem Grunde nicht mehr geltend machen kann, wo daher die Zellen sich ohne Hemmung vermehrten, ausgeschaltet wurden oder sich selbst ausschalteten.

So ist also die Ausschaltung und die dadurch herbeigeführte Unabhängigkeit von Zellkeimen die Grundlage aller Geschwülste. Sie genügt in der Hauptsache zum vollen Verständnis der Tumorgenese.

Doch können wir immerhin noch auf zwei Umstände hinweisen, die geeignet sind, die Entstehung der Neubildungen zu unterstützen.

Erstens kann das schnellere und ausgiebigere Wachstum der Tumorzellen außer aus ihrer immer mehr hervortretenden Isolierung zum Teil auch daraus abgeleitet werden, daß die Zellen, in unserem Falle also die Epithelien sekundär eine biologische Umwandlung erleiden. Unter den abnormen Verhältnissen, in dem entzündeten Bindegewebe erfahren sie einen Verlust an differenzierenden Eigenschaften, einen Rückschlag (eine Rückbildung), wie ich es nannte (s. meine Geschwulstlehre) und können sich so vielleicht besser vermehren, weil sie durch die Funktion nicht mehr in Anspruch genommen sind. v. Hansemann freilich sieht in diesen Umgestaltungen, die in dem Namen Anaplasie zum Ausdruck kommen, primäre Vorgänge und andere sind ähnlicher Meinung. Aber wir mußten uns dagegen aussprechen. Nur sekundär, an den ausgeschalteten Zellen gelangen diese entdifferenzierenden Prozesse zur Geltung. Demgemäß sieht man die ihm entsprechenden morphologischen Veränderungen an den Zellen auch niemals in den Anfängen des Carcinomes, sondern immer erst in den älteren Stadien, und um so deutlicher, je später man die Tumoren untersucht. Das haben die Anhänger der primären Metamorphose deshalb übersehen, weil sie niemals genügend auf die Untersuchung der ersten Anfänge des Carcinom geachtet haben.

Ein zweiter begünstigender Faktor ist dadurch gegeben, daß das schon im Übergang zum Carcinom

befindliche Epithel immer aufs neue das Bindegewebe schädigt und es so für das Eindringen des Epithels geeigneter macht. Das geschieht durch den Einfluß, den der Stoffwechsel der wachsenden Epithelien auf die Umgebung ausübt. Die normalen verhornenden, untergehenden Epidermiszellen werden nach außen abgestoßen, die Drüsenzellen geben ihr Sekret an die Ausführungsgänge ab. Bei den ausgeschalteten Epithelien ist dagegen eine Entfernung solcher regressiv veränderter Elemente und der ausgeschiedenen Stoffe nicht mehr möglich. Ihr Liegenbleiben oder vielmehr ihre partielle Resorption kann aber sehr wohl im Verein mit den reichlicher gebildeten Stoffwechselprodukten und den oben (S. 35) erwähnten besonderen chemischen Erzeugnissen der lebhaft wuchernden Zellen schädlich auf das angrenzende Bindegewebe wirken. So wird dessen gewöhnlich vorhandener Zellreichtum befördert. Insbesondere findet auf diese Weise die bekannte kleinzellige Infiltration an der Grenze des Krebses ihre Erklärung. Ich fasse sie nicht mehr in dem Maße, wie ich es früher tat, als einleitende Umwandlung des Bindegewebes auf. Denn dessen, der Epithelwucherung in dem besprochenen Sinne vorausgehende Metamorphose beruht vorwiegend auf einer Zunahme der fixen Elemente. Die Lymphocyten spielen nur eine geringere Rolle. Sie treten in großer Zahl im allgemeinen erst auf, wenn der Krebs schon deutlich als solcher erkennbar ist. Aber dann lockert die zellige Infiltration das Gewebe und bietet so dem Epithel immer wieder die Gelegenheit zum Eindringen.

So also, d. h. sekundär kann man an Marchands Vorstellung anknüpfen. Nicht primär bilden die Epithelien Gifte, die ihnen ein Eindringen in die Tiefe ermöglichen, aber nachdem sie ausgeschaltet sind, kommt ihre physiologisch-chemische Einwirkung auf das Bindegewebe in Betracht.

Überblicken wir nun noch einmal das bisher Gesagte, so ergibt sich, daß wir die Genese des Carcinomes ohne Zuhilfenahme unverständlicher primärer Epitheländerungen aus einer chronischen subepithelialen zelligen Umwandlung des Bindegewebes, aus dem der Drüsenbildung analogen wurzelförmigen Eindringen des Epithels und aus seiner allmählichen Ausschaltung ausreichend verständlich machen können.

Gegen diese meine Auffassung hat sich Borrmann ausgesprochen, aber mit nicht genügenden Gründen.

Er meint zunächst, es sei noch nicht ausreichend festgestellt, daß bei der normalen Drüsenbildung die Umwandlung des Bindegewebes dem Eindringen des Epithels vorausginge. Daran ist aber nur so viel richtig, daß die zellige Metamorphose der Bindesubstanz nicht lange und in großem Umfange vorher besteht, sondern daß die Epithelsprossung sehr bald einsetzt und daß also sehr frühzeitig ein gemeinsames Wachstum beider Teile stattfindet. Niemals aber wächst das Epithel in die unveränderte Cutis hinein. Ohne die Bindegewebewucherung könnte überhaupt keine Drüse zustande kommen, weil ein charakteristisch gebautes und in dieser Form erst durch jenes Wachstum entstehendes Gerüst eine notwendige Voraussetzung für die richtige Struktur und Anordnung des Epithels ist.

Diese Verhältnisse lassen sich auf das Carcinom übertragen. Die bindegewebige Umwandlung, die den normalen Gewebewiderstand herabsetzt, löst das Wachstum des Epithels aus. Es dringt sprossenförmig in die veränderte Cutis vor.

Borrmann hebt zweitens hervor, daß die zellige Umgestaltung des Bindegewebes sich oft über größere Flächen ausdehne, daß aber die Carcinomentwicklung nur an einer kleinen Stelle erfolge, während man doch erwarten müsse, daß sie überall vor sich ginge. Aber es hat doch nicht die geringste Schwierigkeit sich vorzustellen, daß bald hier bald dort die Veränderung der Cutis dem Einwachsen des Epithels besonders günstig ist. Nicht selten entsteht ja auch das Carcinom an mehreren Orten des entzündeten Bezirkes und wenn diese früh sich entwickelnden Krebse nicht so rasch das ganze Gebiet einnähmen, so würden in ihm sicherlich noch viel mehr erste Bildungsstätten aufzufinden sein.

Drittens führt Borrmann die ohne Zusammenhang mit der Epidermis entstehenden Carcinome an, von denen sogleich die Rede sein soll. Aber das trifft nur einen Teil der Krebse und auch bei ihnen kommen wir ohne meine Vorstellungen nicht aus.

Endlich meint er, es sei fraglich, ob aus völlig differenziertem Epithel sich noch Drüsen bilden könnten. Aber das habe ich nachgewiesen (Arch. f. Entw. Mech. Bd. 18).

Meine Darstellung bleibt also bestehen.

Nun ist noch ein oben bereits berührter Punkt kurz zu erörtern, das ist die Frage nach der Ätiologie der zelligen Umwandlung des Bindegewebes. Daß wir es in ihr mit einem im weitesten Sinne zur Entzündung zu rechnenden Vorgang zu tun haben, kann nicht wohl bezweifelt werden. Und dazu stimmt die seit jeher vertretene Auffassung, daß chronische entzündungserregende Einflüsse, die ich hier nicht weiter aufzuzählen brauche, deren Bedeutung wohl niemand ganz in Abrede stellt, für die Genese des Carcinomes in Betracht kommen. Es ist auch gewiß, daß wir zu solchen ätiologischen Momenten auch Parasiten rechnen können. Ich erinnere an die besonders von Goebel geschilderte Bedeutung der Bilharziakrankheit für die Entstehung der Blasencarcinome, und an den Lupus. Vielleicht

spielen auch darüber hinaus noch Bakterien eine Rolle. Aber ich brauche eigentlich kaum noch hervorzuheben, daß es sich in solchen Fällen ja nicht um die parasitäre Theorie des Carcinomes handelt, da ja nicht die Epithelien spezifisch beeinflußt werden, sondern nur darum, daß die ihrerseits erst das Epithelwachstum auslösende Bindegewebeumwandlung durch lebende Erreger zustande kommt.

Doch muß man nun nicht ausschließlich an Einflüsse denken, die von außen an den Körper herantreten. Auch in und an den Geweben, an denen sich der Krebs entwickelt, können schädliche Bedingungen gegeben sein. So mag die Retention und chemische Umwandlung von Sekret in den Drüsen und die davon ausgehende Schädigung der Umgebung entzündungerregend auf das Bindegewebe wirken, so kann eine durch mangelnde Reinlichkeit bedingte Anhäufung und Zersetzung verhornter Epidermismassen der Haut die gleichen Folgen mit sich bringen. Da aber solche und andere Störungen sich aus den funktionellen oder sonstigen lokalen Bedingungen ableiten lassen, so erklärt sich auf diese Weise vielleicht zum Teil die Vorliebe mancher Carcinome für bestimmte Stellen unseres Körpers.

Wir dürfen aber bei der Frage nach der Ätiologie des Carcinomes wie der Geschwülste überhaupt auch deszendenztheoretische Gesichtspunkte nicht ganz außer acht lassen. Ich habe das in meinen Beiträgen erörtert und für das Carcinom speziell hervorgehoben, daß z. B. das so häufige Hautcarcinom des Gesichtes sich vielleicht im Zusammenhang damit entwickele, daß an dieser Körperstelle ursprüng-

lich weit mehr Haare und Drüsen als jetzt vorhanden waren und daß gerade deshalb auf äußere Einwirkungen hin die zum Carcinom führende Aussprossung des Epithels besonders leicht angeregt werde. In ähnlichem Sinne hob ich für den Krebs der Mamma hervor, daß dies Organ eine wesentliche Reduktion erfahren hat, daß aber eben aus diesem Grunde Sprossungen ausgedehnter als anderswo ausgelöst werden könnten. In solchen Zusammenhängen könnten dann Anhaltspunkte zur Erklärung des erblichen und familiären Auftretens des Krebses (s. o. S. 00) gegeben sein, indem gerade die Neigung zu atavistisch verstärkter Sprossung den Familienmitgliedern gemeinsam wäre.

Aus besonderen biologischen Eigentümlichkeiten der Mamma müssen ja auch die Tumoren der Mäuse abgeleitet werden. Es handelt sich gerade bei diesen Tieren offenbar um eine besondere Sprossungsfähigkeit der Mammaepithelien, die so den Geschwülsten einen familiären Charakter verleiht.

b) Die Entstehung des Carcinomes aus embryonal abgesprengten Epithelkeimen.

Cohnheim hatte ursprünglich in seine Theorie auch das Carcinom einbezogen, war aber später davon zurückgekommen, weil ihm jede histologische Grundlage für das Vorkommen überschüssiger Epithelkeime fehlte. In dieser Richtung ist Borrmann glücklicher gewesen. Er hat ausgezeichnete Beobachtungen mitgeteilt, aus denen sich ergibt, daß die nicht verhornenden Hautcarcinome sehr gewöhnlich

aus Epithelkeimen hervorgehen, die in früherer, wahrscheinlich embryonaler Zeit abgesprengt wurden und subepidermoidal liegen blieben. Er hat weiterhin Neigung anzunehmen, daß auch alle anderen Carcinome der Haut aus solchen frühzeitig isolierten Keimen entstehen könnten, die dann allerdings bei den Krebsen, die von Anfang an kontinuierlich aus der Epidermis hervorwachsen, in letzterer, also zwischen den gleichartigen Epithelien gelegen sein müßten.

Diese Schlußfolgerung geht mir nach den bis jetzt vorliegenden Tatsachen noch zu weit. Daß allerdings bestimmte, von Borrmann genauer umschriebene Krebsformen aus abgesprengten Keimen entstehen, ist zum mindesten für einen Teil der Fälle sicher. Daß aber die sich im Zusammenhang mit der Epidermis bildenden und wurzelförmig in die Tiefe vordringenden Zellen Abkömmlinge von intraepidermoidal ausgeschalteten Epithelkeimen sind, das ist zunächst doch noch nichts als eine Vermutung.

Wenn es aber als gesichert angesehen werden kann, daß manchen Hautcarcinomen ein abgesprengter Epithelkeim zugrunde liegt, so wird nun zu untersuchen sein, was wir mit dieser Erkenntnis gewinnen und ob dadurch meine oben fixierten Anschauungen über die Carcinomgenese hinfällig werden.

Da müssen denn zunächst einige Bemerkungen über den Wert der fötalen Keimabsprengungen vorausgeschickt werden. Es ist merkwürdig, daß man so leicht geneigt ist, in dem embryonalen Charakter der isolierten Keime etwas besonders Bedeutsames zu sehen. Gerade als ob der Zeitpunkt der Geburt eine Grenze bildete, vor der die Keime Geschwülste

erzeugen könnten, während es nachher nicht mehr oder nur schwer möglich sei. Und doch widerspricht dem ohne weiteres der Umstand, daß manche Tumoren, z. B. die an den Enden der Röhrenknochen sitzenden Chondrome, Osteome und die ebendort lokalisierten Osteosarkome (s. meine Beiträge zur Entstehung der Geschwülste) nur aus extrauterinen Entwicklungsstörungen der Epiphysenlinie entstanden sein können und daß ein Carcinom der Mamma, die ja bei der Geburt noch ganz rudimentär ist, in dem erst später ausgebildeten Organe entsteht. Die meisten Zellen unseres Körpers sind eben bis ins höchste Alter vermehrungsfähig und deshalb geeignet zur Geschwulstbildung. Wenn aber so viele Tumoren auf die Embryonalzeit zurückgeführt werden müssen, so liegt das nicht an dem fötalen Charakter der abgesprengten Keime, sondern vorwiegend daran, daß die embryonale Entwicklung wegen der komplizierten Wachstumsprozesse so ungleich häufiger als der Organismus nach der Geburt Gelegenheit zu Wachstumstörungen und damit zu Verlagerungen und Isolierungen bietet. Es kann allerdings zugegeben werden, daß fötale Zellen lebhafter proliferationsfähig sind als die des Erwachsenen, aber das ist lediglich eine quantitative Differenz, die uns durchaus nicht berechtigt, bei der Geschwulstgenese nur an embryonale Absprengungen zu denken.

Fötale Keime mögen sich also leichter als erwachsene zu Tumoren entwickeln können, aber ein prinzipieller Unterschied existiert nicht und ohne weiteres tun sie es überhaupt nicht. Sonst könnten ja nicht so oft isolierte Zellkomplexe bis ins Greisen-

alter unverändert liegen bleiben, wie z. B. die abgesprengten Nebennierenkeime der Niere. Begünstigende Umstände, entzündliche Hyperämie und dergleichen müssen immer noch hinzukommen und das Wachstum auslösen. Geschieht das sofort nach der Isolierung, so entstehen die kongenitalen Neubildungen, im anderen Falle kann sich das Geschwulstwachstum oft erst spät einstellen. Und so würde es sein bei den Epithelkeimen, die nach Borrmann seit der Embryonalzeit subepidermoidal abgesprengt liegen geblieben sind, bis sie zur Entstehung des Krebses führten.

Aber bei ihnen ist weiter zu beachten, daß sie bei Auslösung ihres Wachstums nun nicht ohne weiteres ein Carcinom liefern müssen. Der Zellhaufe könnte sich doch ebensogut gleichmäßig vergrößern, er könnte eine Dermoidcyste oder ein drüsenähnlich gebautes Gebilde liefern, aber er brauchte nicht notwendig nach Art des Carcinomes wurzelförmig auszusprossen. In dieser Weise wird er erst wachsen, wenn er wie die Epidermis durch eine primäre zellige Umgestaltung des Bindegewebes veranlaßt wird, nach Art der Drüsenbildung Fortsätze auszuschicken. Auch an ihm würde demnach die Art der Auslösung dieselbe sein wie an der bis dahin normalen Epidermis, auch an dem abgesprengten Epithelhaufen müssen die von mir betonten Gesichtspunkte in Betracht gezogen werden. Das wird vielleicht besonders deutlich, wenn man die Dermoidcyste zum Vergleich heranzieht. Es ist für die an ihr gelegentlich eintretende Entstehung eines Carcinomes gleichgültig, daß sie aus einem fötal abgeschwächten Keim her-

vorging. Die Auslösung des Epithelwachstums kann auch an ihr und auf die oben angegebene Weise zustande kommen.

Wie wenig die embryonale Ausschaltung an sich zur Carcinomentwicklung führt, sehen wir an den unzweifelhaft aus abgesprengten Keimen entstehenden Cylindromen (s. meine Geschwulstlehre) und an den bekannten Parotistumoren. Sie wachsen sehr lange und manchmal dauernd expansiv und erst, wenn später hier oder dort besondere Gelegenheit geboten ist, wenn das Bindegewebe irgedwo das Eindringen gestattet, beginnt das Epithel zuweilen sprossenförmig vorzudringen. Aus dem gutartigen Tumor wird ein maligner.

Für das Verständnis der Carcinomgenese ist also das Vorhandensein eines embryonal abgesprengten Epithelkeimes durchaus nicht notwendig. Es könnte höchstens zugegeben werden, daß an ihm die Krebsentwicklung leichter vor sich ginge.

Dafür ließen sich zwei Gesichtspunkte anführen. Erstens nämlich wird das wurzelförmig aus dem Keim aussprossende Epithel rascher die definitive Ausschaltung erfahren, die zum dauernden Carcinomwachstum führt.

Zweitens aber werden die Zellen des Keimes vielleicht auch aus dem Grunde leichter zu wachsen vermögen, weil sie vermutlich die bei der Absprengung vorhandene geringe Höhe der Differenzierung beibehalten haben und daher den oben besprochenen Rückschlag nicht erst zu erleiden brauchen. Borrmann meint, daß diese geringere funktionelle Ausbildung, dieser mehr embryonale Charakter auch den Umstand verständlich machte, daß die fraglichen Carcinome nicht oder nur unvollkommen zu verhornen pflegen und daß umgekehrt eben diese mangelhafte Verhornung einen Schluß auf die embryonale Ausschaltung zulasse.

Aber dieser Schluß ist nicht zwingend. Denn die geringere Differenzierung der Tumorzellen gegenüber den funk-

tionell voll entwickelten Epithelien der Organe, von denen das Carcinom ausgeht, läßt sich auch auf andere Weise erklären. Die Krebse gehen nämlich wahrscheinlich überhaupt nicht von den funktionell differenzierten, sondern von weniger hoch ausgebildeten Epithelien aus, in der Haut von den untersten Epithelschichten, die als beständig sich vermehrende Zellen den embryonalen Charakter bis zu einem gewissen Grade bewahren, in den Drüsen von den Epithelien der Ausführungsgänge, in der Schleimhaut von den untersten Enden der Drüsen, in denen der Ersatz der in den oberen Teilen untergegangenen Zellen hauptsächlich stattfindet. Die Entwicklung erfolgt also von den Stellen, die Schaper (siehe meine Beiträge zur Entstehung der Geschwülste S. 8) als zellproliferatorische Wachstumszentren bezeichnet hat.

Die geringere Differenzierung der Zellen muß daher nicht auf embryonale Absprengung hindeuten. Daß sie aber die Tumorgenese zu begünstigen vermag, wurde ja oben hervorgehoben und in diesem Zusammenhang mag hier noch auf das Hervorgehen von Carcinomen des Magens und des Darmes aus Schleimhautpolypen hingewiesen werden. Wir wissen, daß relativ oft bei den multipen Polyposis an dem einen oder anderen Polypen die Entwicklung eines Carcinomes einsetzt. Aber daß es ebenso auch bei einzelnen Polypen möglich ist, habe ich in meinen Beiträgen gezeigt. Ich beschrieb einen Fall, in dem an einzelnen Stellen eines kurz gestielten Polypen auf Grund entzündlicher Vorgänge im Bindegewebe ein Einwachsen von Drüsenschläuchen in die Submucosa stattfand und ich hob an der Hand einiger Beispiele hervor, daß wahrscheinlich nicht so ganz selten Carcinome auch von den bekannten kleinen flachen Adenomen ausgehen. Aber niemals handelt es sich darum, daß aus dem Adenom und dem Polypen diffus ein Carcinom wird, sondern stets darum, daß die Drüsenwucherung durch voraufgegangene umschriebene zellige Umwandlung des Bindegewebes ausgelöst wird, daß sie also auf dieselbe Weise wie an bis dahin normalen Schleimhäuten zustande kommt. Fördernd aber wirken eben an diesen Polypen und Adenomen erstens die nicht differenzierte Beschaffenheit des Epithels und auf der anderen Seite die größere Leichtigkeit, mit der entzündungerregende Schädlichkeiten an den prominenten Bezirken sich geltend machen können.

4. Zusammenfassung.

Unsere Untersuchungen haben uns zu folgenden Schlüssen geführt.

1. Die parasitäre Theorie des Carcinomes ist unhaltbar, sie muß aufgegeben werden.

2. Ebensowenig begründet sind die Vorstellungen, die als Grundlage der Carcinomgenese eine primäre biologische Umwandlung des Epithels annehmen.

Die Abweichungen der Epithelien (wie die aller anderen Tumorzellen) von den Ausgangselementen sind sekundärer Natur.

3. Das Carcinom kommt zustande auf Grund einer primären zelligen Umwandlung des Bindegewebes, die ähnlich wie bei der entwicklungsgeschichtlichen Bildung der Drüsen auf das Wachstum des Epithels auslösend wirkt und dessen Aussprossung veranlaßt. Das wurzelförmig eindringende Epithel gewinnt mit der zellreichen Bindesubstanz, die sich nicht typisch um seine Sprossen anordnet, keinen physiologischen Zusammenhang, wächst daher dauernd weiter und verliert schließlich die funktionelle Verbindung mit den Ausgangselementen. Es schaltet sich so selbst aus und wächst nun im Sinne des Carcinomes schrankenlos weiter.

Verlag von Friedrich Cohen in Bonn

Hugo Ribbert:

Nephritis und Albuminurie. Mit einer Tafel M. 2.80

Der Untergang pathogener Schimmelpilze im Körper. Mit einer Tafel . . . . . M. 3.—

Die pathologische Anatomie und die Heilung der durch den Staphylokokkus pyogenes aureus hervorgerufenen Erkrankungen. Mit einer Doppeltafel . . . . . M. 3.—

Das pathologische Wachstum der Gewebe bei der Hypertrophie, Regeneration, Entzündung und Geschwulstbildung. Mit 5 Figuren im Text . . . . . M. 2.80

Die Lehren vom Wesen der Krankheiten in ihrer geschichtlichen Entwicklung.
Preis . . . . . M. 6.—

I. Die Bedeutung der politischen und kulturellen Verhältnisse der Naturwissenschaft, der Religion und der Philosophie für die Entwicklung der Lehre von den Krankheiten. — II. Die Bedeutung der Anatomie und Physiologie. — III. Die Humoralpathologie. — IV. Die Solidarpathologie, die iatrophisischen Lehren, die Neuropathologie. — V. Der Dynamismus, der Animismus, der Vitalismus. VI. Die Krankheitsätiologie, die Ontologie. — VII. Virchow und die Cellularpathologie.

Lehrbuch der Pathologischen Histologie für Studierende und Ärzte. Zweite neu bearbeitete und vermehrte Auflage. Mit 541 Abbildungen im Text und 6 Tafeln in Farbendruck. Preis M. 12.— Gebunden . . . . . M. 14.—

Die große, von keinem anderen Lehrbuche erreichte Zahl instruktiver, zum Teil in ausgezeichnetem Farbendrucke wiedergegebener Figuren, die kurze, prägnante, alles Notwendige enthaltende Darstellung, die in gleichem Maße die allgemeine und die spezielle pathologische Histologie berücksichtigt, lassen das Buch zur Benutzung beim Unterricht und zum Selbststudium vortrefflich geeignet erscheinen.

Verlag von Friedrich Cohen in Bonn

Dr. Hugo Ribbert:

Professor der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie
Direktor des pathologisch-anatomischen Instituts in Bonn

Geschwulstlehre

für Ärzte und Studierende

Mit 596 teils in Farbendruck ausgeführten Abbildungen
und vollständigem Sachregister

Preis: M. 20.—
in Halbfranz gebunden M. 23.—

Zu diesem Hauptwerke erschien
als **Ergänzung:**

Beiträge
zur Entstehung der Geschwülste

Mit 50 Abbildungen

Inhalt: Einleitung — Cohnheims Theorie — Das schrankenlose Wachstum — Selbstdifferenzierung — Descendenztheorie und Geschwülste — Genese der Osteosarkome — Genese des Carcinoms — Paget-Carcinom — Embryom und Cystom — Neuere Arbeiten — Therapie — Zusammenfassung.

Preis: M. 5.—
in Halbfranz gebunden M. 6.60

Spamersche Buchdruckerei in Leipzig-R.